



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-3090-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 26 de Abril de 2022

Referencia: 1-47-2002-000140-22-8

VISTO el EX-1-47-2002-000140-22-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GEMA BIOTECH S.A.U. solicita autorización de nuevos prospectos e Información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada INMUNOMAS / INTERFERÓN BETA 1 A, autorizada por el Certificado N° 56.128.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

Que como surge de la documentación aportada, se han satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a GEMA BIOTECH S.A.U. los nuevos prospectos e Información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada INMUNOMAS / INTERFERÓN BETA 1 A, autorizada por el Certificado N° 56.128, que constan como documentos IF-2022-31969995-APN-DECBR#ANMAT; IF-2022-31969864-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.128, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-1-47-2002-000140-22-8

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.04.26 15:41:46 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.26 15:41:48 -03:00

Proyecto de prospecto

Inmunomas 22

Inmunomas 44

Interferón Beta 1-a

22 µg (6 MUI) / 0,5 ml; 44 µg (12 MUI)/ 0,5 ml

Solución inyectable en jeringas prellenadas

Venta bajo receta archivada

INDUSTRIA ARGENTINA

| Presentación | 22 µg | 44 µg |
|-----------------------------|---------|---------|
| Interferón beta -1a | 6 MUI | 12 MUI |
| Albúmina humana | 2.0 mg | 4.0 mg |
| Manitol | 27.3 mg | 27.3 mg |
| Acetato de sodio | 0.4 mg | 0.4 mg |
| Ácido acético | 1.85 mg | 1.85 mg |
| Agua para inyectables c.s.p | 0.5 ml | 0.5 ml |

FORMA FARMACÉUTICA**Solución Inyectable****DATOS CLÍNICOS****Indicaciones terapéuticas**

El Interferón Beta-1a Recombinante Humano (IFN β1a-r-hu) está indicado para el tratamiento de pacientes con Esclerosis Múltiple (EM) recidivante, remitente, capaces de andar, que hayan presentado al menos 2 brotes recurrentes de disfunción neurológica (recaídas) durante los dos años anteriores. IFN β1a-r-hu disminuye la frecuencia y gravedad de las recaídas, durante un período de 4 años, y retrasa la progresión de la incapacidad.

El uso de IFN β1a-r-hu en pacientes con Esclerosis Múltiple progresiva no se ha investigado aún, por lo que debe interrumpirse el tratamiento en los pacientes que presenten esclerosis múltiple progresiva.

Posología y forma de administración

Inmunomas está disponible en dos concentraciones 22 µg (6 MUI) y 44 µg (12 MUI). La posología recomendada es de 12 MUI, administrados tres veces por semana por inyección subcutánea. Inmunomas 22 µg (6 MUI), administrado también tres veces por semana por inyección subcutánea se recomienda para pacientes que no pueden tolerar la dosis más alta, a juicio del especialista que los trata.

El tratamiento debe instaurarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el

tratamiento de la enfermedad.

Cuando se inicia por primera vez el tratamiento, para lograr que aparezca la taquifilaxia y que así disminuyan los acontecimientos adversos, se recomienda administrar 0,1 ml de la concentración de 12 MUI ó 0,2 ml de la de 6 MUI durante las primeras 2 semanas de tratamiento, administrar 6 MUI (0,25 ml de la presentación de 12 MUI o el total de la presentación de 6 MUI) en las semanas tercera y cuarta, y administrar el total de la dosis de 12 MUI desde la quinta semana en adelante. No existe experiencia en niños menores de 16 años con Esclerosis Múltiple, por lo que no debe utilizarse en esta población.

Actualmente se desconoce durante cuánto tiempo se debe tratar a los pacientes. La seguridad y eficacia no se han demostrado más allá de los cuatro años de tratamiento. Se recomienda evaluar a los pacientes al menos cada dos años en el período de los cuatro años desde el comienzo del tratamiento, y que el médico decida entonces de forma individualizada si es conveniente continuar o interrumpir el tratamiento.

Contraindicaciones

Inmunomas está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a IFN β 1a natural o recombinante, a la albúmina humana o a cualquiera de los componentes de su formulación. IFN β 1a-r-hu está contraindicado en pacientes embarazadas (véase embarazo y lactancia), en pacientes con trastornos depresivos graves y/o ideación suicida, y en pacientes epilépticos con historia de crisis que no se controlen en forma adecuada con el tratamiento.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe informar a los pacientes de los acontecimientos más frecuentes asociados a la administración de Inmunomas, incluyendo los síntomas de síndrome pseudogripal, (ver reacciones adversas). Estos síntomas tienden a ser más intensos al comenzar el tratamiento para disminuir en frecuencia y gravedad con el avance del tratamiento.

Los interferones deben utilizarse con precaución en los pacientes con depresión. Se sabe que existe una mayor frecuencia de depresión e ideación suicida en la población con Esclerosis Múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con IFN β 1a-r-hu que comuniquen inmediatamente a su médico cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida. Los pacientes que presenten depresión deben controlarse estrechamente durante el tratamiento y tratarse en forma adecuada. Debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Debe tenerse precaución cuando se administre IFN β 1a-r-hu a pacientes con historia previa de crisis epilépticas. En los pacientes sin historia previa de crisis epilépticas, que presenten dichas crisis durante el tratamiento con IFN β 1a-r-hu, debe determinarse su base etiológica e instaurar el tratamiento anticonvulsivo adecuado, antes de reanudar el tratamiento con IFN β 1a-r-hu.

Los pacientes afectados de cardiopatías, tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias, deben vigilarse estrechamente para descartar un empeoramiento de su situación clínica durante el inicio del tratamiento. Los síntomas del síndrome pseudogripal asociados al tratamiento pueden ser estresantes para los pacientes cardiopatas.

En algunos pacientes se han descrito necrosis en la zona de inyección (ver reacciones adversas). Para minimizar el riesgo de necrosis en la zona de inyección se debe recomendar a los pacientes que:

- Utilicen técnica de inyección aséptica.
- Alternen la zona de inyección cada vez que se inyecten.

Se debe revisar periódicamente el procedimiento de auto inyección, especialmente si se han producido reacciones en el sitio de inyección.

Interferón beta-1 a- Solución inyectable

Si el paciente presenta cualquier rotura de la piel que pueda estar asociada a hinchazón o drenaje de líquido desde la zona de inyección, se le debe recomendar que consulte a su médico antes de continuar con las inyecciones de IFN β 1a-r-hu. Si el paciente presenta múltiples lesiones, se debe suspender el tratamiento hasta que éstas se hayan curado. Los pacientes con una única lesión pueden continuar el tratamiento, siempre que la necrosis no sea demasiado extensa.

Se debe informar a los pacientes sobre el potencial abortivo del IFN β 1a-r-hu (ver Embarazo y Lactancia y Datos preclínicos sobre seguridad).

La utilización de IFN β 1a-r-hu suele acompañarse de alteraciones analíticas. Por tanto, además de las pruebas de laboratorio que se requieran normalmente en el control del paciente con Esclerosis Múltiple, se recomienda determinar, durante el tratamiento, el recuento y fórmula de leucocitos, plaquetas y parámetros bioquímicos, incluyendo pruebas de función hepática.

Se deberá mantener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre IFN β 1a-r-hu a pacientes con insuficiencia renal o hepática graves, y en pacientes con mielo-supresión grave.

Los pacientes tratados con IFN β 1a-r-hu pueden presentar ocasionalmente alteraciones de la función tiroidea. Deberá monitorizarse la función tiroidea cada 6-12 meses tras el comienzo del tratamiento y vigilar si aparecen signos clínicos de disfunción tiroidea. Si las pruebas basales son normales, no es necesario repetir las de forma sistemática.

Se han notificado casos de Microangiopatía trombótica (MAT), manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales, con medicamentos de interferón beta. Los acontecimientos se notificaron en diferentes momentos del tratamiento y pueden ocurrir varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las manifestaciones clínicas incipientes incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresis) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio que apuntan a MAT incluyen disminución del recuento de plaquetas, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero debido a las hemólisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en una extensión de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para controlar los niveles de plaquetas en sangre, la LDH en suero, extensiones de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento pronto (considerar el intercambio de plasma) y suspender inmediatamente IFN β 1a-r-hu.

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes, incluyendo la glomeruloesclerosis focal y segmentaria colapsante (GESFC), enfermedad con cambios mínimos 5 (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y glomerulopatía membranosa (GNM) durante el tratamiento con medicamentos a base de interferón beta. Los acontecimientos se notificaron en diversos momentos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda monitorizar periódicamente para detectar signos o síntomas precoces tales como edema, proteinuria y deterioro de la función renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar inmediatamente el síndrome nefrótico y considerar la suspensión del tratamiento.

Aunque se ha postulado que la inmunosupresión a largo plazo podría potencialmente incrementar el riesgo de cáncer, no se ha demostrado este riesgo con el uso de Interferón beta durante más de 3 décadas. No se han reportado problemas de malignidad asociados a la administración de interferones en tratamientos prolongados y sostenidos a largo plazo.

Interferón beta-1 a- Solución inyectable

Pueden aparecer en el suero anticuerpos neutralizantes anti IFN β 1a-r-hu. La incidencia de la formación de anticuerpos todavía no está clara. Los datos clínicos sugieren que después de 24 o 48 meses de tratamiento con 12 MUI, aproximadamente el 13-14% de los pacientes presentan anticuerpos en suero en forma persistente. La presencia de estos anticuerpos atenúa la farmacodinámica del IFN β 1a-r-hu. Aunque el significado clínico de la inducción de anticuerpos no se ha dilucidado totalmente, este desarrollo se asocia a una reducción de la eficacia sobre los parámetros clínicos y de resonancia magnética. Si un paciente responde escasamente al tratamiento, y tiene anticuerpos neutralizantes, el médico debe evaluar el coeficiente riesgo/beneficio de continuar el tratamiento.

La utilización de diversos análisis para detectar los anticuerpos y las diferentes definiciones de “anticuerpos positivos” limitan la capacidad para comparar la antigenicidad de distintos productos.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica de IFN β 1a-r-hu en humanos.

Se ha descrito, en seres humanos y animales, que los interferones disminuyen la actividad de las enzimas hepáticas dependientes del citocromo P450. Debe tenerse precaución cuando se administre IFN β 1a-r-hu asociado con medicamentos con estrecho índice terapéutico, y cuya metabolización dependa en gran manera del sistema hepático del citocromo P450, como por ejemplo antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos.

No se ha estudiado sistemáticamente la interacción del IFN β 1a-r-hu con los corticoides y la ACTH. Los estudios clínicos indican que los pacientes con Esclerosis Múltiple pueden recibir IFN β 1a-r-hu y corticoides o ACTH durante los brotes.

Embarazo y Lactancia

Inmunomas no debe administrarse en caso de embarazo o la lactancia. No existen estudios en mujeres embarazadas. Con otros interferones, se han observado efectos abortivos en monos (Datos preclínicos sobre seguridad).

Las mujeres fértiles tratadas con IFN β 1a-r-hu deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados. Se debe informar a las pacientes que planifiquen un embarazo, y a las que resulten embarazadas durante el tratamiento notificarlas de los riesgos potenciales para el feto e interrumpir el tratamiento.

No se sabe si el IFN β 1a-r-hu se excreta en la leche materna, pero dada la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o el tratamiento con IFN β 1a-r-hu.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Ciertos acontecimientos adversos que afectan al sistema nervioso central, asociados con escasa frecuencia al uso de IFN β 1a-r-hu podrían influir sobre la capacidad del paciente para conducir u operar maquinaria (ver reacciones adversas).

Reacciones adversas

La incidencia más alta de reacciones adversas asociadas a la terapia con INMUNOMAS está relacionada con el síndrome pseudogripal. Los síntomas pseudogripales tienden a ser más acusados al inicio de la terapia y disminuyen en frecuencia con el tratamiento continuado. Aproximadamente el 70% de los pacientes tratados con INMUNOMAS pueden presentar el típico síndrome pseudogripal durante los primeros seis meses tras iniciar el tratamiento. Aproximadamente el 30% de los pacientes también presentarán reacciones en la zona de inyección, principalmente inflamación leve o eritema. También son frecuentes los incrementos asintomáticos de los parámetros analíticos de función hepática y los descensos de los leucocitos.

La mayoría de las reacciones adversas observadas con interferón beta-1a suelen ser leves y reversibles, y responden bien a la disminución de la dosis. En caso de presentar reacciones adversas graves o persistentes, la dosis de INMUNOMAS puede disminuir o interrumpirse temporalmente, a juicio del médico

Las siguientes definiciones corresponden a la terminología de frecuencia utilizada a continuación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Tipo | Efecto adverso | Frecuencia |
|---|---|------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia | Muy Frecuentes |
| | Microangiopatía trombótica que incluye púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico, pancitopenia | Raras |
| Trastornos endócrinos | Disfunción tiroidea que a menudo se presenta como hipotiroidismo o hipertiroidismo | Poco frecuentes |
| Trastornos del sistema inmunológico | Reacciones anafilácticas | Raras |
| Trastornos hepatobiliares | Elevación asintomática de las transaminasas | Muy frecuentes |
| | Elevaciones graves de las transaminasas | Frecuentes |
| | Hepatitis con o sin ictericia | Poco frecuentes |
| | Fallo hepático, hepatitis autoinmune | Raras |
| Trastornos psiquiátricos | Depresión, insomnio, | Frecuentes |
| | Intento de suicidio | Raras |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | Muy frecuentes |
| | Convulsiones | Poco frecuentes |
| | Síntomas neurológicos transitorios (p. ej., hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificultad para caminar, rigidez musculoesqueléticas) que pueden imitar exacerbaciones de esclerosis múltiple. | Frecuencia no conocida |
| Trastornos oculares | Trastornos vasculares oculares (retinopatía, exudados algodonosos y obstrucción de la arteria o vena retiniana) | Poco frecuentes |
| Trastornos vasculares | Acontecimientos tromboembólicos | Poco frecuentes |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disnea | Poco frecuentes |
| Trastornos | Diarrea, vómitos, náuseas | Frecuentes |

| | | |
|---|--|------------------------|
| gastrointestinales | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Prurito, erupción, erupción eritematosa, exantema maculopapular, alopecia | Frecuentes |
| | Urticaria | Poco frecuentes |
| | Edema de Quincke, angioedema, eritema multiforme, reacciones cutáneas tipo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson | Raras |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Mialgia, artralgia | Frecuentes |
| | Lupus eritematoso inducido por fármacos | Raras |
| Trastornos renales y urinarios | Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis | Raras |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Inflamación en la zona de inyección, reacción en el punto de inyección, síntomas pseudogripales | Muy frecuentes |
| | Dolor en la zona de inyección, fatiga, escalofríos, fiebre | Frecuentes |
| | Necrosis en la zona de inyección, masa en la zona de inyección, absceso en la zona de inyección, infecciones en la zona de inyección, aumento de la sudoración | Poco frecuentes |
| | Celulitis en la zona de la inyección | Raras |
| | Paniculitis | Frecuencia no conocida |

Se han notificado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con medicamentos que contienen interferón beta. Los episodios se notificaron en distintos momentos, incluso varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta

Sobredosis

Aún no se han reportado casos en los que haya habido sobredosis no tratadas. Ante una eventual sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

En Argentina: Hospital Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666

Centro Nacional de Intoxicaciones:

Hospital Posadas 0-800-333-0160 (011) 4654-6648 / 4658-7777

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Código ATC L03AB07: Inmunomodulador

Los interferones (IFNs) son un grupo de glicoproteínas endógenas, dotadas de propiedades inmunomoduladoras, antivirales y antiproliferativas.

Inmunomas está constituido por la secuencia original de aminoácidos del Interferón Beta humano natural, se produce en células de mamífero (Ovario de Hámster Chino) por lo que es glicosilado, como la proteína natural.

El mecanismo de acción del IFN β 1a-r-hu en la Esclerosis Múltiple todavía se está investigando. Se ha evaluado la seguridad y eficacia del IFN β 1a-r-hu en el tratamiento de pacientes con Esclerosis Múltiple remitente, recidivante a dosis de 3 a 12 Millones de Unidades Internacionales, administradas por vía subcutánea, tres veces por semana. Se ha demostrado que, a las dosis autorizadas, IFN β 1a-r-hu 12 MUI disminuye la incidencia

Interferón beta-1 a- Solución inyectable

(aproximadamente un 30% en 2 años) y la gravedad de los brotes clínicos. La proporción de pacientes con progresión de la incapacidad definida por un incremento de al menos un punto en la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS), confirmado tres meses más tarde se redujo desde el 39% (placebo) hasta el 27% (IFN β 1a-r-hu 12 MUI). A lo largo de 4 años, la reducción en la tasa media de brotes fue del 22% en los pacientes tratados con IFN β 1a-r-hu 6 MUI y del 29% en los pacientes tratados con 12 MUI, por comparación con un grupo de pacientes tratados con placebo durante 2 años y posteriormente con IFN β 1a-r-hu 6 MUI ó 12 MUI durante 2 años.

Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración intravenosa en voluntarios sanos, el IFN β 1a-r-hu muestra un pronunciado descenso multiexponencial, y los niveles séricos son proporcionales a la dosis. La vida media de distribución es del orden de minutos, y la vida media de eliminación es de varias horas, con la posible existencia de un compartimiento profundo. Cuando se administra por vía subcutánea o intramuscular, los niveles séricos de IFN β 1a-r-hu permanecen bajos, pero siguen siendo detectables hasta 12 a 24 horas después de la inyección. Tras una dosis única de 16 MUI, la concentración máxima determinada por inmunoensayo es de alrededor de 6 a 10 UI/ml, y se alcanza, como promedio, unas 3 horas post inyección. Tras la administración subcutánea de la misma dosis, repetida cada 48 horas hasta un total de 4 dosis, se produce una acumulación moderada (aproximadamente 2,5 veces para el AUC).

La administración de IFN β 1a-r-hu se asocia a cambios farmacodinámicos pronunciados, independientemente de la vía utilizada. Tras una dosis única, la actividad intracelular y sérica de 2-5A sintetasa y las concentraciones de beta-2 microglobulina y neopterina aumentan en las primeras 24 horas, y comienzan a descender a los 2 días. La administración intramuscular y subcutánea dan lugar a unas respuestas totalmente superponibles. Tras la administración subcutánea repetida cada 48 horas, hasta un total de 4 dosis, estas respuestas biológicas permanecen elevadas, sin signos de tolerancia.

El IFN β 1a-r-hu se metaboliza y excreta principalmente por el hígado y los riñones.

Datos preclínicos sobre seguridad

Con IFN β 1a-r-hu se han realizado estudios toxicológicos de hasta 6 meses de duración en monos y hasta 3 meses en ratas. No se observaron signos manifiestos de toxicidad, salvo fiebre transitoria.

Se ha demostrado que el IFN β 1a-r-hu no es mutagénico ni clastogénico. No se han realizado estudios de carcinogénesis con IFN-beta 1a.

Un estudio de toxicidad embrio-fetal en monos no mostró ninguna evidencia de trastornos en la reproducción. Según las observaciones realizadas con otros interferones alfa y beta, no puede descartarse un aumento del riesgo de aborto. No se dispone de información sobre la fertilidad femenina.

DATOS FARMACÉUTICOS

Incompatibilidades: No se han descrito incompatibilidades.

Período de validez: 3 años a 2-8 °C (refrigerado en heladera).

En poder del usuario 30 días a temperatura menor de 25 °C.

Precauciones especiales de conservación.

Conservar entre 2°C y 8°C (en heladera) en el envase original, sin congelar. Si temporalmente no se dispone de refrigerador, el producto puede ser conservado por el usuario a una temperatura inferior a los 25°C durante un máximo de 30 días; luego debe regresarse a la heladera y utilizarse antes de su fecha de vencimiento.

INSTRUCCIONES DE USO**Cómo administrar el producto**

Inmunomas debe inyectarse por vía subcutánea.

Si es posible, la primera inyección debe administrarse bajo la supervisión de un profesional debidamente capacitado. Puesto que Inmunomas se presenta en jeringas prellenadas para su administración subcutánea, usted o un miembro de la familia, o un amigo puede administrarle el medicamento en forma segura en su domicilio.

Para la administración de INMUNOMAS 22 µg y 44 µg lea atentamente las siguientes instrucciones.

Administración subcutánea (bajo la piel)

• Elija un lugar para la inyección. Su médico le indicará donde puede colocarse la inyección. Son zonas adecuadas, la parte superior de los muslos y la parte inferior del vientre. Mantenga la jeringa como un lápiz o un dardo. Se recomienda tomar nota de la zona empleada de manera tal de no repetir con demasiada frecuencia la inyección en la misma zona.

NOTA: no utilice ninguna zona que considere hinchada, inflamada, con bultos duros o sienta dolor. Comuníquese con su médico o personal sanitario calificado por cualquier cosa que observe.

- Lávese las manos profusamente con agua y jabón.
- Saque la jeringa de **Inmunomas** de su envoltorio y quítele la cubierta de la aguja.
- Utilice una gasa con alcohol para limpiar la piel del lugar de la inyección. Deje secar, si queda algo de alcohol en la piel podrá tener una sensación de escozor.
- Pellizque suavemente la piel en la zona de inyección (para levantarla un poco).
- Apoye la muñeca en la piel próxima a la zona de inyección, y con un movimiento rápido y firme introduzca la aguja directamente en la piel en ángulo recto.
- Inyecte el medicamento presionando en forma lenta y sostenida. Empuje el émbolo hasta el final, en donde la jeringa queda totalmente vacía.
- Mantenga una torunda en el lugar de inyección, y retire la aguja.
- Frote suavemente el lugar de la inyección con una bola de algodón o gasa seca.

Deseche todo el material utilizado en un recipiente adecuado.

Estabilidad y conservación

Inmunomas 22 µg y 44 µg, Solución Inyectable en jeringas prellenadas debe conservarse refrigerado entre 2°C y 8°C. No congelar.

Presentación

Inmunomas Solución Inyectable en jeringas prellenadas listas para usar:

- 22 µg (6 MUI) / 0,5 ml x 1,3 y/o 12 unidades.
- 44 µg (12 MUI) / 0,5 ml x 1,3 y/o 12 unidades.

Las jeringas prellenadas están listas para ser utilizadas sólo por vía subcutánea. La vía de administración para Esclerosis Múltiple Recidivante (Remitente es subcutánea).

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Utilícese sólo por indicación y bajo la supervisión médica.

No repita el medicamento sin indicación médica.

No utilice este medicamento si observa signos de deterioro.

No utilice éste, ni cualquier otro medicamento en fecha posterior a la de su vencimiento.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 56.128

GEMABIOTECH S.A.U

Dirección: Fray Justo Sarmiento 2350, Olivos, Pcia. De Bs. A. CP B1636AKJ

Directora Técnica: Carey Adriana, Farmacéutica.

Elaboración: MR PHARMA S.A. Estados Unidos 5105, Malvinas Argentinas CP B1667JHM.
Pcia. De Buenos Aires.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas.

Última revisión autorizada:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO 1-47-2002-000140-22-8

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.04 11:37:49 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.04 11:37:50 -03:00

Proyecto de información para el paciente**INMUNOMAS®**

Interferon beta 1a

(6 or 12 MIU)

Solución inyectable en jeringa prellenada**INFORMACION PARA EL PACIENTE**

Por favor, lea atentamente esta Información para el Paciente antes de empezar a usar este medicamento.

- Conserve este prospecto. Es posible que tenga que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si presenta algún efecto adverso, hable con su médico, farmacéutico o profesional de la salud. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto.

En esta Información para el Paciente aprenderá:

1. Qué es INMUNOMAS y para qué se utiliza.
2. Información importante de seguridad antes de usar INMUNOMAS.
3. Cómo usar INMUNOMAS.
4. Posibles efectos adversos.
5. Información del producto.
6. Conservación de INMUNOMAS.
7. Cómo inyectarse INMUNOMAS.

1. QUÉ ES INMUNOMAS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

INMUNOMAS pertenece a una clase de medicamentos conocidos como interferones. Son sustancias naturales que transmiten mensajes entre las células. Los interferones son producidos por el organismo y juegan un papel esencial en el sistema inmunitario. A través de mecanismos que no se conocen totalmente, los interferones ayudan a limitar el daño del sistema nervioso central asociado a la esclerosis múltiple.

INMUNOMAS es una proteína soluble altamente purificada, que es similar al interferón beta natural producido por el cuerpo humano.

INMUNOMAS se utiliza para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Se ha demostrado que disminuye el número y gravedad de los brotes y que retrasa la progresión de la incapacidad.

2. INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD ANTES DE USAR INMUNOMAS**No use INMUNOMAS**

- Si es alérgico al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los demás componentes de éste medicamento.
- Si está embarazada (ver Embarazo y Lactancia).
- Si actualmente tiene una depresión grave.

Advertencias y precauciones

INMUNOMAS sólo debe utilizarse bajo la supervisión de su médico.

• Antes del tratamiento con INMUNOMAS, lea detenidamente y siga los consejos que se dan en “Cómo usar INMUNOMAS” para minimizar el riesgo de necrosis en el lugar de la inyección (ruptura de la piel y destrucción de tejidos) que se ha notificado en pacientes tratados con INMUNOMAS. Si experimenta reacciones locales molestas, comuníquese con su médico.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar INMUNOMAS si presenta alergia (hipersensibilidad) a algún otro medicamento.

Durante el tratamiento, pueden formarse coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños. Estos coágulos podrían afectar a sus riñones. Esto puede ocurrir tras varias semanas o varios años después de comenzar el tratamiento con INMUNOMAS. Su médico posiblemente quiera realizar controles de su tensión arterial, sangre (recuento de plaquetas) y función renal.

Informe a su médico si tiene alguna enfermedad de la médula ósea, riñón, hígado, corazón, tiroides, si ha sufrido depresión o si tiene antecedentes de ataques epilépticos, para que pueda seguir de cerca su tratamiento y cualquier posible empeoramiento de estas condiciones.

Otros medicamentos e INMUNOMAS

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

En particular debe informar a su médico de si está usando antiepilépticos o antidepresivos.

Embarazo y lactancia

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

No debe iniciar el tratamiento con INMUNOMAS si está embarazada. Mientras esté tomando INMUNOMAS, debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces, si es una mujer en edad fértil. Si se queda embarazada o planea quedarse embarazada mientras usa INMUNOMAS consulte a su médico.

Antes de tomar el medicamento, informe a su médico si está amamantando. No se recomienda el uso de INMUNOMAS si está en periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Los efectos de la propia enfermedad o de su tratamiento pueden influir sobre su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si esto le afecta, debe comentarlo con su médico.

3. COMO USAR INMUNOMAS

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Dosis

La dosis habitual es de 44 microgramos (12 millones de UI) administrada tres veces por semana. Si su médico le ha recetado una dosis más baja, de 22 microgramos (6 millones de UI), administrada también tres veces por semana. Esta dosis más baja se recomienda para los pacientes que no pueden tolerar la dosis más alta.

INMUNOMAS debe administrarse tres veces por semana y, si es posible:

• los mismos tres días de cada semana (separados como mínimo 48 horas; por ejemplo, lunes, miércoles y viernes); a la misma hora del día (preferentemente por la tarde).

Uso en niños y adolescentes (2 a 17 años)

No se han realizado ensayos clínicos formales en niños ni en adolescentes. No obstante, se dispone de datos clínicos que sugieren que el perfil de seguridad en los niños y adolescentes a los que se administró INMUNOMAS 22 microgramos o INMUNOMAS 44 microgramos tres veces por semana es similar al observado en adultos.

Uso en niños (menores de 2 años de edad)

No se recomienda usar INMUNOMAS en niños menores de 2 años de edad.

Si usa más INMUNOMAS del que debe

En caso de sobredosis, contacte con su médico inmediatamente.

Si olvidó usar INMUNOMAS

Si no se pone alguna inyección, continúe inyectándose a partir del día en que le toque la próxima dosis. No use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con INMUNOMAS

No debe interrumpir el tratamiento sin haber hablado antes con su médico.

Puede que los efectos de INMUNOMAS no se adviertan inmediatamente. Por lo tanto, no debe interrumpir el uso de INMUNOMAS sino continuar usándolo regularmente para lograr el resultado deseado. Si no está seguro de las ventajas, consulte a su médico.

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Informe a su médico inmediatamente e interrumpa el tratamiento con INMUNOMAS si sufre alguno de los siguientes efectos adversos:

- **Reacciones alérgicas graves (hipersensibilidad).** Contacte con su médico o solicite atención médica urgente si inmediatamente después de la administración de INMUNOMAS sufre dificultades para respirar que pueden acompañarse de hinchazón en la cara, labios, lengua y garganta, urticaria, picor por todo el cuerpo y sensación de debilidad y fatiga. Estas reacciones son raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)
- **Informe a su médico inmediatamente si sufre alguno de los siguientes posibles síntomas de un problema de hígado:** ictericia (coloración amarillenta de la piel o de las partes blancas de los ojos), picor generalizado, pérdida de apetito acompañado de náuseas y vómitos.
- **La depresión** es frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas) en pacientes tratados de esclerosis múltiple. Si se siente deprimido o experimenta pensamientos de suicidio, avise inmediatamente a su médico

Consulte a su médico si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- **Los síntomas parecidos a los de la gripe**, tales como dolor de cabeza, fiebre, escalofríos, dolores musculares y de articulaciones, cansancio y náuseas son muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas).

Estos síntomas son normalmente leves, y más frecuentes al inicio del tratamiento, disminuyendo con el uso continuado.

Para ayudar a reducir estos síntomas su médico puede recomendarle la administración de un analgésico antes de cada dosis de INMUNOMAS y a las 24 h de cada inyección.

- **Las reacciones en la zona de inyección**, que incluyen enrojecimiento, hinchazón, decoloración, inflamación, dolor y fragilidad de la piel son muy frecuentes. La aparición de reacciones en la zona de inyección disminuye generalmente con el paso del tiempo.

La destrucción de los tejidos (necrosis), la aparición de abscesos y de masas en la zona de inyección son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

La zona de inyección puede infectarse (poco frecuente); la piel puede llegar a estar inflamada, dolorida y endurecida, y el área podría estar muy dolorida. Si experimenta alguno de estos síntomas contacte con su médico.

- **Los resultados de algunos análisis de laboratorio pueden modificarse.**

Estos cambios generalmente no son percibidos por el paciente (no tiene síntomas), son generalmente reversibles y leves, y muchos de ellos no requieren un tratamiento particular.

El número de glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas puede disminuir de forma individual (muy frecuente) o todos a un tiempo (raro). Los posibles síntomas asociados a estos cambios pueden incluir cansancio, disminución de la capacidad de reaccionar a infecciones, moretones o sangrado de causa desconocida. Las funciones del hígado pueden verse alteradas (muy frecuente). Se han comunicado casos de inflamación del hígado (poco frecuente). Si

experimenta algún síntoma que sugiera un trastorno del hígado, como pérdida de apetito acompañada de otros síntomas tales como náuseas, vómitos, ictericia, contacte con su médico inmediatamente.

- **La disfunción de la tiroides** es poco frecuente. La glándula tiroides puede funcionar tanto en exceso como de forma insuficiente. Estos cambios de la actividad de la tiroides no son percibidos por los pacientes como síntomas de un trastorno, pero su médico puede recomendarle un análisis si lo considera oportuno.

- **Pseudo recaída de la esclerosis múltiple** (frecuencia no conocida): cabe la posibilidad de que al inicio del tratamiento con INMUNOMAS experimente síntomas parecidos a una recaída de esclerosis múltiple. Por ejemplo, puede notar sus músculos tensos o muy débiles, impidiendo el movimiento libre. En algunos casos, estos síntomas se asocian con fiebre o síntomas parecidos a los de la gripe tal y como se han descrito arriba. Si nota alguno de estos efectos adversos consulte con su médico.

Otros posibles efectos adversos pueden incluir:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Insomnio (dificultad para dormir)
- Diarrea, náuseas, vómitos
- Ictericia, sarpullidos (erupciones en la piel)
- Dolor muscular y de articulaciones
- Fatiga, fiebre y escalofríos
- Pérdida de cabello.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Urticaria
- Crisis epilépticas
- Inflamación del hígado (hepatitis)
- Dificultades para respirar
- Coágulos de sangre tales como trombosis venosa profunda
- Alteraciones de la retina (fondo de ojo) tales como inflamación, coágulos de sangre con los

consiguientes trastornos de la visión (alteraciones de la visión, pérdida de la visión)

- Aumento de la sudoración.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Intento de suicidio

- Coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños que pueden afectar a sus riñones (púrpura trombótica trombocitopénica o síndrome urémico hemolítico). Los síntomas pueden incluir un aumento de moretones, sangrado, fiebre, debilidad extrema, dolor de cabeza, mareos o aturdimiento. Su médico puede encontrar alteraciones en su sangre y en la función renal.

- Problemas de riñón incluso cicatrizaciones que pueden reducir la función renal. Si experimenta algunos de estos síntomas o todos ellos:

- orina espumosa

- cansancio

- hinchazón, especialmente de tobillos y párpados, y aumento de peso.

Informe a su médico, ya que pueden ser signos de un posible problema de riñón.

Los siguientes efectos adversos fueron comunicados para el interferón beta (frecuencia no conocida)

- Mareo

- Nerviosismo

- Pérdida de apetito

- Dilatación de los vasos sanguíneos y palpitación

- Irregularidades y/o cambios del flujo menstrual.

- La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad en la que se produce un gran estrechamiento de los vasos sanguíneos de los pulmones que provoca un aumento de la presión en los vasos sanguíneos que transportan la sangre del corazón a los pulmones. La hipertensión arterial pulmonar se notificó en distintos momentos, incluso varios años después del inicio del tratamiento con INMUNOMAS.

- Inflamación del tejido graso bajo la piel (paniculitis), que puede notarse endurecida y en la que pueden aparecer bultos o manchas rojos y dolorosos.

No debe interrumpir o cambiar el tratamiento sin el consejo de su médico.

5. INFORMACION DEL PRODUCTO

Que contiene INMUNOMAS

- El principio activo es interferón beta 1a. Cada jeringa contiene 6 o 12 MUI de interferón beta 1a en 0.5 ml de solución.
- Los demás ingredientes son, albúmina humana, manitol, acetato de sodio, ácido acético, agua para inyectables.

Aspecto de INMUNOMAS y contenido del envase

INMUNOMAS es una solución inyectable transparente e incolora en una jeringa prellenada (6 o 12 MUI/0.5 ml).

Cada envase contiene 1 o 12 jeringas prellenadas de vidrio tipo I. Las jeringas prellenadas están listas para ser usadas solo por vía subcutánea.

6. CONSERVACION DE INMUNOMAS

Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta.

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar. (Para evitar congelamientos accidentales, evite colocarlos cerca del compartimiento del congelador).

Después de la primera inyección, usar dentro de los 28 días.

Para fines de uso ambulatorio, puede sacar INMUNOMAS de la heladera y conservarlo a una temperatura no superior a 25°C durante un único periodo de hasta 14 días.

A continuación, INMUNOMAS debe devolverse a la heladera y utilizarse antes de la fecha de caducidad.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.
No use este medicamento si nota signos visibles de deterioro.
No tire ningún medicamento a las aguas residuales ni a la basura doméstica. Pregúntele a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no usa. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

7. COMO INYECTARSE INMUNOMAS

INSTRUCCIONES DE USO

Esta sección está dividida en las siguientes subsecciones:

Introducción:

Paso 1: Preparación para la inyección

Paso 2: Elección del lugar de la inyección

Paso 3: Inyección de la solución de INMUNOMAS

Paso 4: Desecho de los elementos utilizados

Introducción

Las siguientes instrucciones explican cómo preparar e inyectar INMUNOMAS. Lea atentamente las instrucciones y sígalas paso a paso. Su médico o proveedor de salud le indicará las técnicas de autoinyección. No intente administrar una inyección hasta que esté seguro de que comprende cómo preparar y aplicar la inyección.

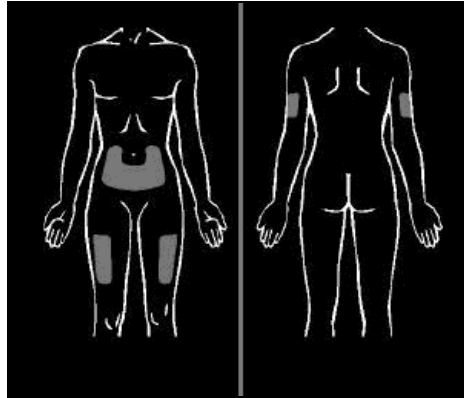
Paso 1: Preparación para la inyección

1. Elija una superficie limpia, plana y bien iluminada.
2. Saque el envase de INMUNOMAS que contiene las jeringas prellenadas del refrigerador y colóquelas en la superficie plana. Comenzando por una de las esquinas superiores, quite la cubierta de papel aluminio desde arriba y los lados del blíster. Tome una jeringa prellenada y un algodón con alcohol y ubíquelos en la superficie plana.
No agite la jeringa prellenada de INMUNOMAS. Doble la cubierta de papel sobre la bandeja y coloque nuevamente el blíster con las jeringas restantes en el refrigerador. Si tiene dudas sobre la conservación, contacte a su médico, enfermera o farmacéutico para mayores instrucciones.
3. **Debe dejar que la solución de INMUNOMAS en la jeringa llegue a temperatura ambiente durante 15 a 30 minutos. NO** quite la cubierta de la aguja. La inyección será más cómoda para usted si la solución llega a temperatura ambiente. No caliente INMUNOMAS de ninguna manera (por ejemplo, en microondas o agua caliente).
4. Reúna los elementos adicionales que necesitará para la inyección, toallitas de alcohol del envase de INMUNOMAS, bolita de algodón o gasa y un envase plástico para desechar la jeringa y aguja.
5. Lávese las manos con agua tibia y jabón.
6. Inspeccione la solución en la jeringa, debe ser un líquido transparente, libre de partículas. Esta es la apariencia normal de INMUNOMAS®. No use la solución si esta descolorida o si ve partículas grandes. Si le preocupa la apariencia de la solución, contacte a su médico o farmacéutico.

Paso 2: Elección del sitio de inyección

1. Se recomiendan tres lugares para la inyección de INMUNOMAS utilizando la jeringa prellenada: la parte delantera del medio de los muslos; (2) el abdomen, excepto el área de 5 cm alrededor del ombligo; y (3) el área exterior superior de los brazos (ver Diagrama 1). Si se inyecta usted mismo, no debe utilizar el área exterior superior de los brazos.

Diagrama 1



2. Debe utilizarse un lugar diferente para cada nueva inyección. Debe aplicársela al menos a 3 cm del lugar anterior. No se inyecte en áreas donde la piel esté sensible, magullada, enrojecida o dura. Evite cicatrices y estrías. (Puede ser útil tomar notas de los lugares anteriores donde se inyectó).
3. Si tiene psoriasis, no debería inyectarse en ningún sector de piel elevado, grueso, enrojecido o descamado. ("lesiones cutáneas de psoriasis").

Paso 3: Inyección de la solución de INMUNOMAS

1. Limpie la piel donde administrará la inyección de INMUNOMAS con la torunda de alcohol con movimientos circulares. NO vuelva a tocar el área de piel que ha limpiado.
2. Tome la jeringa prellenada de la superficie plana. Retire la cubierta de la aguja tirando firmemente de la jeringa (ver Diagrama 2). **Tenga cuidado de no torcer la cubierta mientras la retira para evitar daño a la aguja.**

Cuando retira la cubierta de la aguja, puede haber una gota de líquido en el extremo. Es normal. No toque la aguja o evite que toque ninguna superficie. No toque o empuje el embolo, ya que el líquido saldrá.

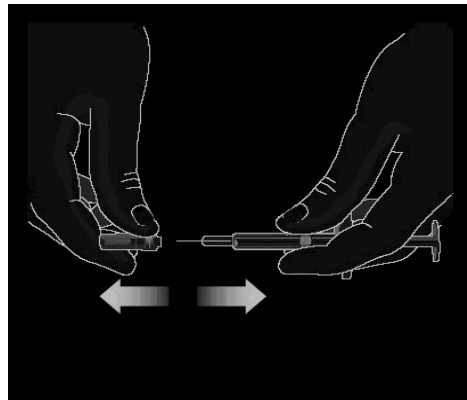


Diagrama 2

3. Cuando el área de la piel a inyectar se ha secado, pellizque y sostenga firmemente con una mano. Con la otra mano, sostenga la jeringa como un lápiz.
4. Con un movimiento rápido y breve, inserte completamente la aguja en la piel en un ángulo entre 45° y 90° (ver Diagrama 3) Con la experiencia, verá qué ángulo es más cómodo para usted. Tenga cuidado de no empujar la aguja dentro de la piel muy lentamente o con mucha fuerza).

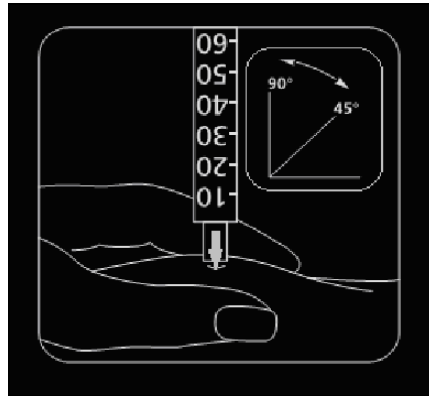


Diagrama 3

5. Cuando la aguja este completamente inserta en la piel, suelte el pliegue de piel que estaba sosteniendo. Con su mano libre, sostenga la jeringa cerca de la base para estabilizarla. Luego, empuje el émbolo para inyectar toda la solución a un paso estable y lento (ver Diagrama 4).



Diagrama 4

6. Cuando la jeringa este vacía, quite la aguja, teniendo cuidado de mantenerla en el mismo ángulo que la insertó. Puede haber algo de sangre en el lugar de la inyección. Presione con un algodón o gasa por 10 segundos. No frote la zona de la inyección. De ser necesario, puede cubrir con un apósito.

Paso 4: Desecho de los elementos utilizados

- La jeringa es de un solo uso. La jeringa y la aguja **NO** deben volver a utilizarse. **NUNCA** vuelva a tapar una aguja. Deseche la aguja y jeringa como le indicó su médico, enfermera o farmacéutico.

Si tiene preguntas, contacte a su médico, enfermera o farmacéutico, quienes están familiarizados con INMUNOMAS.

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 56.128**

Titular de la autorización de comercialización

GEMABIOTECH S.A.U

Fray Justo Sarmiento 2350, Olivos CP: B1636AKJ, Pcia. De Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Adriana Carey, Farmacéutica.

Elaboración: MR PHARMA S.A. Estados Unidos 5105, Malvinas Argentinas B1667JHM, Pcia. de Buenos Aires, Argentina

Ultima revision:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE 1-47-2002-000140-22-8

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.04 11:37:39 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.04 11:37:40 -03:00