



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-138219968-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-138219968-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: SPRAY NASAL, DESMOPRESINA ACETATO 0,1 mg/ml; aprobado por Certificado N° 43.465.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS FERRING S.A., propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada DESMOPRESIN / DESMOPRESINA ACETATO, Forma farmacéutica y concentración: SPRAY NASAL, DESMOPRESINA ACETATO 0,1 mg/ml; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos: IF-2023-153039363-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-153039244-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-153039206-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 mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-138219968-APN-DGA#ANMAT

Jfs

rl

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.01.24 15:03:33 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.24 15:03:39 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO PROPUESTO
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
CONSULTE A SU MÉDICO
DESMOPRESIN®
DESMOPRESINA ACETATO
SPRAY NASAL**

VENTA BAJO RECETA
INDUSTRIA ALEMANA O SUECA

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO LEA DETENIDAMENTE TODO ESTE PROSPECTO YA QUE CONTIENE INFORMACIÓN IMPORTANTE PARA USTED.

- Conserve este prospecto, ya que tal vez necesite volver a consultarlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo administre a otras personas. Puede dañarlos, aunque tengan los mismos síntomas que usted.
- Si usted presenta algún efecto secundario, informe a su médico. Esto incluye cualquier posible reacción adversa no mencionada en este prospecto.

¿QUÉ CONTIENE ESTE PROSPECTO?

- 1. ¿QUÉ ES DESMOPRESIN® SPRAY NASAL Y PARA QUÉ SE USA?**
- 2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE USAR DESMOPRESIN® SPRAY NASAL?**
- 3. ¿CÓMO ADMINISTRAR DESMOPRESIN® SPRAY NASAL?**
- 4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS**
- 5. ¿CÓMO ALMACENAR DESMOPRESIN® SPRAY NASAL?**
- 6. CONTENIDO DEL ENVASE Y OTRA INFORMACIÓN**

1. ¿QUÉ ES DESMOPRESIN® SPRAY NASAL Y PARA QUÉ SE USA?

DESMOPRESIN® SPRAY NASAL contiene desmopresina acetato. La desmopresina pertenece al grupo de medicamentos llamados hormonas antidiuréticas (ADH), que reduce temporalmente la cantidad de orina que produce el organismo.

DESMOPRESIN® SPRAY NASAL se presenta en forma de spray nasal y contiene 0,1 mg de desmopresina por cada ml de solución. Cada aplicación contiene 10 microgramos de desmopresina.

Este medicamento está indicado como antidiurético (para tratamiento de la diabetes insípida central y para 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) y como diagnóstico (para realizar la prueba diagnóstica de capacidad de concentración urinaria y para diagnóstico diferencial de la diabetes insípida).

2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE USAR DESMOPRESIN® SPRAY NASAL?

No debe usar DESMOPRESIN® SPRAY NASAL en caso de:

RE-2023-107832132-APN-DTD#JGM

Página 11 de 17

- Alergia a la desmopresina o a cualquiera de los componentes de DESMOPRESIN® SPRAY NASAL
- Polidipsia (sensación continua de sed que conlleva a un aumento de la ingesta de agua habitual o debida al abuso de alcohol).
- Enfermedad de von Willebrand clásica grave (tipo IIb), pacientes con 5% de actividad del factor VIII, anticuerpos factor VIII
- Antecedentes conocidos o sospechados de insuficiencia cardíaca u otros trastornos que requieran diuréticos (medicamentos que aumentan la secreción de orina).
- Antecedentes conocidos de hiponatremia (disminución de sodio en sangre) como ser el síndrome de secreción inapropiada de ADH.
- Enfermedades que impidan el correcto uso del dispositivo, tales como trastornos cognitivos graves, demencia, enfermedades neurológicas.
- Insuficiencia renal grave o moderada.
- Hipertensión arterial no controlada.

Tenga especial cuidado con DESMOPRESIN® SPRAY NASAL

- Si padece una enfermedad pulmonar denominada fibrosis quística (pacientes con condiciones caracterizadas por desbalance de fluidos y/o electrolitos en el organismo), enfermedad del corazón o tensión arterial.
- Si padece una enfermedad crónica del riñón.
- Si presenta disfunción grave de vejiga y obstrucción de salida
- Si presenta desequilibrio en el balance de líquidos y sales del organismo o hipertensión intracraneal.
- Si presenta edema nasal (inflamación de la mucosa nasal), lesiones u otras condiciones anormales de la mucosa nasal.
- Si los pacientes son niños o ancianos. En niños, se deberá administrar la dosis bajo la estricta supervisión de un adulto para asegurar la correcta dosificación.
- Pacientes con riesgo de hipertensión intracraneal
- Si está utilizando otros medicamentos tales como anti-inflamatorios no esteroideos, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, clorpromazina, carbamazepina y algunos antidiabéticos del grupo de las sulfonilureas (particularmente clorpropamida)

Advertencias

El médico debe explicar a todos los pacientes y, cuando corresponda, a los adultos responsables de niños bajo tratamiento, la importancia de evitar la ingesta de fluidos cuando es indicada.

Deben tomarse precauciones en pacientes en riesgo de sufrir elevada presión intracraneal.

En el tratamiento de la enuresis, se recomienda no ingerir líquidos antes de la administración del producto hasta 8 horas después de la misma.

Si el medicamento se utiliza para la enuresis nocturna primaria (incontinencia urinaria nocturna en niños que nunca se han mantenido secos) y se practica natación debe evitarse ingerir agua mientras se está nadando e interrumpir DESMOPRESIN® SPRAY NASAL durante cualquier episodio de vómitos y/o diarrea hasta que su balance hídrico vuelva a ser otra vez normal.

Teniendo en cuenta la posibilidad de un exceso de retención de líquidos, deberá vigilar que no aumente su peso y su presión arterial durante el tratamiento.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico, si está tomando o ha tomado recientemente, cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Tener especial precaución con las siguientes sustancias:

RE-2023-107832132-APN-DTD#JGM

Página 12 de 17

- Antiinflamatorios no esteroideos.
- Antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, clorpromazina, carbamazepina (sustancias: utilizadas como antidepresivos, antipsicóticos, anticonvulsivos y estabilizadores del estado de ánimo)
- Oxitocina
- Clofibrato (Antihiperlipidémico), indometacina, glibenclamida, litio
- Hipoglucemiantes del grupo de las sulfonilureas (particularmente clorpropamida).

Embarazo y lactancia

Deberán tomarse precauciones cuando la desmopresina se prescribe a mujeres embarazadas.

Se recomienda vigilar la presión sanguínea durante el tratamiento.

Su médico deberá decidir si los beneficios esperados compensan los riesgos asociados a la administración de este medicamento durante la lactancia ya que desmopresina pasa a la leche materna. No se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

No se han descrito efectos de DESMOPRESIN® SPRAY NASAL sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

3. ¿COMO ADMINISTRAR DESMOPRESIN® SPRAY NASAL?

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

Su médico le indicará la dosis a utilizar y la duración del tratamiento con DESMOPRESIN® SPRAY NASAL.

No suspenda el tratamiento antes, ya que entonces no se logrará el efecto previsto.

La administración de DESMOPRESIN® SPRAY NASAL en niños, deberá estar siempre supervisada por un adulto con el objeto de evitar errores en la administración.

La dosis recomendada es:

- *Desmopresin® Spray Nasal como antidiurético*

Diabetes insípida central y poliuria y polidipsia inducida por trauma

La dosis debe ser ajustada por su médico en forma individual de acuerdo a su necesidad. En niños, el promedio diario de la dosis es 10 microgramos, en adultos 10-20 microgramos. Las dosis menores a 10 microgramos no pueden administrarse usando Desmopresin® Spray Nasal.

Si aparecen signos de retención de agua y/o hiponatremia, comuníquese con su médico ya que el tratamiento podría ser temporalmente discontinuado y la dosis ajustada por él. El volumen anulado y la osmolalidad de la orina deben determinarse a fin de titular la dosis óptima.

Aplicación intranasal (dosis diaria dividida en 1-2 dosis individuales):		
	Dosis diaria (microgramos)	Administración con:
Adultos	10-20 microgramos	1-2 aplicaciones del spray
Niños mayores de 1 año de edad:	10 microgramos	1 aplicación de spray

El tratamiento debe orientarse a dos parámetros: una adecuada duración del sueño y un buen equilibrio de agua.

- *Desmopresin® Spray Nasal como diagnóstico*

Prueba breve para la determinación de la capacidad de concentración renal y diagnóstico diferencial de diabetes insípida

Aplicación intranasal		
	Dosis diaria (microgramos)	Administración con:
Adultos	1 x 40 microgramos	4 aplicaciones del spray
Niños mayores de 1 año de edad:	1 x 20 microgramos	2 aplicaciones de spray
Niños menores a 1 año de edad	1 x 10 microgramos	1 aplicación de spray

Método de administración

Para uso nasal.

Antes de la aplicación sonar la nariz. Coloque la boquilla justo dentro de la fosa nasal y presione una vez. Una dosis del spray libera 10 microgramos. Si necesita dosis más altas use la otra fosa nasal. Mientras oprime el spray inhale ligeramente por la nariz. Reemplace la tapa protectora después del uso.

Siga estrictamente las indicaciones de su médico según su situación particular. En caso de dudas, consúltelo.

Instrucciones de uso

Al usar por primera vez el envase, apretar por lo menos cuatro veces la bomba dosificadora a fin de obtener un spray uniforme. Si el spray no se ha utilizado durante una semana, será necesario presionar nuevamente la bomba dosificadora hasta que vuelva a fluir el líquido.

Sonarse la nariz antes de usar el spray.

- 1) Quitar el capuchón protector.
- 2) Controle que el extremo del tubo contenido en el interior de la botella se encuentre sumergido en el líquido, para una mayor exactitud de la dosis.
- 3) Presione nuevamente la bomba si es que el spray no fue utilizado hace una semana.
- 4) Una vez realizado el paso anterior el spray dosifica 10 microgramos cada vez que es presionado. Para administrar una dosis de 10 microgramos colocar el pico del envase en el orificio nasal y presionar una vez.
- 5) Si está indicada en una dosis mayor, administrar alternativamente en cada orificio nasal.
- 6) Tapar el envase una vez utilizado, conservar a temperatura ambiente y en posición vertical.



Si usa más DESMOPRESIN® SPRAY NASAL de lo que debiera:

Los síntomas por sobredosis de DESMOPRESIN® SPRAY NASAL son principalmente a causa de retención de líquidos y de disminución de los niveles de sodio en sangre. Síntomas como aumento en el peso, dolor de cabeza, náusea, dolor de panza (dolor abdominal) y, en casos graves, convulsiones y coma pueden ser causados por una disminución de sodio en sangre. En tal caso se debe consultar inmediatamente al médico.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR 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 REACCIONES ADVERSAS

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

La reacción adversa más grave con el uso de desmopresina es la hiponatremia (sodio bajo en sangre), que puede provocar dolor de cabeza, náusea, vómitos, disminución del sodio en suero, aumento de peso, malestar, dolor abdominal, calambres musculares, mareos, confusión, disminución de la conciencia y en casos severos convulsión y coma.

La mayoría de los otros eventos se reportan como no serios.

Las reacciones adversas mayormente reportadas durante el tratamiento fueron congestión nasal, elevada temperatura corporal, y rinitis. Otras reacciones adversas frecuentes fueron dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior, dolor abdominal.

Muy frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): congestión nasal, rinitis, temperatura corporal aumentada.

Frecuentes (pueden afectar de 1 de cada 10 hasta 1 de cada 100 personas): insomnio, labilidad afectiva, pesadillas, nerviosismo, agresión, epistaxis, infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, gastroenteritis, vómitos, dolor abdominal (dolor de panza).

Poco frecuente pueden afectar de 1 de cada 100 hasta 1 de cada 1000 personas: sodio bajo en sangre (hiponatremia).

Raro (pueden afectar a 1 de cada 1000 hasta 1 de cada 10000 personas): edema cerebral, crisis de hiponatremia.

Muy raro (pueden afectar a 1 de cada 10000 personas): reacciones alérgicas, reacciones de hipersensibilidad (ej., prurito, exantema, fiebre, broncoespasmo, anafilaxis).

Desconocido (No se sabe la frecuencia): Hipertensión, reacciones alérgicas, deshidratación, estado de confusión, convulsiones, mareos, coma, somnolencia, disnea, diarrea, prurito, urticaria, espasmo muscular, fatiga, edema periférico, dolor de pecho, escalofríos, aumento de peso.

Presentación de informes de sospechas de reacciones adversas

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen 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. ¿COMO ALMACENAR DESMOPRESIN® SPRAY NASAL?

DESMOPRESIN® Spray Nasal debe conservarse entre 15°C y 25°C en su envase original protegido de la luz y en posición vertical.

Una vez abierto mantener a una temperatura ambiente (menor a 25°C) protegido de la luz.

No utilice DESMOPRESIN® Spray Nasal después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

6. CONTENIDO DEL ENVASE Y OTRA INFORMACIÓN

¿Qué contiene DESMOPRESIN® SPRAY NASAL?

Cada ml de solución contiene: desmopresina acetato 0,1 mg (principio activo). Los demás

componentes son: cloruro de sodio 7,5 mg, ácido cítrico monohidrato 1,7 mg, fosfato disódico

dihidrato 3 mg, cloruro de benzalconio al 50% 0,2 mg, agua purificada c.s.p. 1 ml.

Contenido del envase de DESMOPRESIN® SPRAY NASAL

Presentaciones

-1 frasco de 2,5 ml de solución

-1 frasco de 5 ml de solución

-1 frasco de 6 ml de solución

SOBREDOSIS

En caso de una sobredosis, contacte a su médico o al Centro de Salud más cercano inmediatamente.

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR 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 (011) 4658-7777

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL.

NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

RE-2023-107832132-APN-DTD#JGM

Página 16 de 17



Directora Técnica: María Soledad Jodra, Farmacéutica.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 43.465.
Fabricado en Alemania: Ferring GrnbH, Wittland 11, D-24109 Kiel, Alemania.
Fabricado en Suecia: Ferring AB, Soldattorpsvägen 5, SE-200 61, Malmö, Suecia
Acondicionado en Suiza: Ferring International Center S.A, Chemin de la Vergognausaz
50,
CH-1162. Saint-Prex, Suiza.
Importado por Laboratorios Ferring S.A., Dr. Luis Beláustegui 2957 (C1416CZI), Ciudad
Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de la última revisión: 11/2022

CCDS V.4.0

SPC DEU

PIL DEU

RE-2023-107832132-APN-DTD#JGM

Página 17 de 17





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-138219968- FERRING - inf pacientes- Certificado N43.465

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.27 06:42:07 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.27 06:42:08 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO PROPUESTO

DESMOPRESIN®

DESMOPRESINA ACETATO -DDAVP

Spray Nasal

Industria Alemana o Sueca

VENTA BAJO RECETA

Fórmula

Cada ml de solución contiene: Desmopresina acetato 0,1 mg

Excipientes: Cloruro de Sodio 7,5 mg; Ácido cítrico monohidrato 1,7 mg; Fosfato disódico dihidrato 3 mg; Cloruro de benzalconio 50% 0,2 mg; agua purificada, c.s.p. 1 ml.

Desmopresin® Spray Nasal se presenta en frasco atomizador con dosificador y aplicador nasal diseñado para proveer 10 microgramos por dosis.

Acción terapéutica

Vasopresina y análogos.

Código ATC: H01B A02

Indicaciones

Desmopresin® Spray Nasal 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® Spray Nasal como diagnóstico:

- Prueba breve para la determinación de la capacidad de concentración renal
- Diagnóstico diferencial de diabetes insípida

Propiedades Farmacodinámicas

La desmopresina es un análogo estructural sintético hormona antidiurética natural, la L-arginina-vasopresina. El grupo amino de la cisteína en posición 1 se ha suprimido y la L-arginina se ha sustituido por la D-arginina. Con respecto a la hormona natural, la desmopresina se caracteriza por una actividad antidiurética aumentada y prolongada, mientras que la actividad vasopresora se pierde casi por completo. La desmopresina aumenta la permeabilidad del agua en el túbulo renal distal y en los túbulos colectores de los riñones y por lo tanto la reabsorción de agua a partir de la orina primaria. Con la administración intranasal de desmopresina, la dosis requerida para controlar la diabetes insípida difiere considerablemente de manera inter e intraindividual. En promedio, 20 microgramos de desmopresina intranasal son efectivos durante más de 10 horas. Luego de una administración intranasal, la biodisponibilidad de desmopresina se encuentra en el orden del 10%.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

La biodisponibilidad es alrededor de 3-5%. La concentración máxima en plasma se alcanza luego de aproximadamente una hora.

Distribución:

La distribución de desmopresina se describe mejor a través de un modelo de distribución de dos compartimientos, 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 del citocromo P450, y por lo tanto es raro que se produzca el metabolismo hepático humano *in vivo* por el sistema de citocromo P450.

El efecto de la desmopresina sobre la farmacocinética de otras drogas es probablemente mínimo debido a su falta de inhibición del sistema de metabolización de drogas del citocromo P450.

Eliminación:

El clearance total de desmopresina se calculó en 7,6 L/hora. La vida media terminal de desmopresina se estima en 2,8 horas. En sujetos sanos la fracción excretada sin modificación en la orina fue del 52% (44-60%).

Posología - Modo de administración

General

Una dosis de Desmopresin® Spray Nasal proporciona 0,1 ml de solución, lo que corresponde a 10 microgramos de desmopresina acetato.

Desmopresin® Spray Nasal solo debe usarse en pacientes en los que las formulaciones orales no son factibles.

Se deberá establecer una estricta reducción de fluidos (ver Advertencias y Precauciones).

Ante la aparición de signos o síntomas de retención de agua y/o hiponatremia (dolor de cabeza, náusea/vómitos, aumento de peso, y, en casos severos, convulsiones) el tratamiento deberá interrumpirse hasta que el paciente se haya recuperado por completo. Cuando se reinicie el tratamiento deberá establecerse una estricta reducción de fluidos (ver Advertencias y Precauciones)

Dosis

- *Desmopresin® Spray Nasal como antidiurético*

Diabetes insípida central y poliuria y polidipsia inducida por trauma

La dosis debe ajustarse en forma individual de acuerdo a necesidad. En niños, el promedio diario de la dosis es 10 microgramos, en adultos 10-20 microgramos. Las dosis menores a 10 microgramos no pueden administrarse usando Desmopresin® Spray Nasal.

Si aparecen signos de retención de agua y/o hiponatremia, el tratamiento deberá ser temporalmente discontinuado y la dosis ajustada.

El volumen anulado y la osmolalidad de orina deben determinarse a fin de titular la dosis óptima.

Aplicación intranasal (dosis diaria dividida en 1-2 dosis individuales):		
	Dosis diaria (microgramos)	Administración con:
Adultos	10-20 microgramos	1-2 aplicaciones del spray
Niños mayores de 1 año de edad:	10 microgramos	1 aplicación de spray



El tratamiento debe orientarse a dos parámetros: una adecuada duración del sueño y un buen equilibrio de agua.

- *Desmopresin® Spray Nasal como diagnóstico*

Prueba breve para la determinación de la capacidad de concentración renal y diagnóstico diferencial de diabetes insípida

Aplicación intranasal	Dosis diaria (microgramos)	Administración con:
Adultos	1 x 40 microgramos	4 aplicaciones del spray
Niños mayores de 1 año de edad:	1 x 20 microgramos	2 aplicaciones de spray
Niños menores a 1 año de edad	1 x 10 microgramos	1 aplicación de spray

Método de Administración

Administración intranasal.

Antes de la aplicación sonar la nariz. Colocar la boquilla dentro de la ventana nasal y presionar una vez. Cada pulverización libera una dosis de 0,01 mg (10 µg). Si se prescriben dosis mayores se recomienda pulverizar la mitad de la dosis en cada orificio nasal. Mientras se pulveriza, respirar suavemente por la nariz. Coloque la tapa protectora después del uso.

Desmopresin® Spray Nasal como antidiurético

Diabetes insípida central y poliuria y polidipsia inducida por trauma

Al comienzo del tratamiento, la dosis óptima debe determinarse por el médico por medio de la determinación del volumen urinario y la osmolalidad urinaria. La dosis debe aumentarse en caso de falta de efectividad. El tratamiento debe orientarse hacia dos parámetros: una adecuada duración del sueño y un buen equilibrio de agua.

Desmopresin® Spray Nasal como diagnóstico

Prueba breve para la determinación de la capacidad de concentración renal y diagnóstico diferencial de diabetes insípida.

La prueba breve se usa para diferenciar entre una diabetes insípida y poliurias de diferente génesis así como para la determinación de una capacidad de concentración renal reducida debido a infección del tracto urinario (cistitis, pielonefritis). También se usa para la detección temprana de lesiones tubulointersticial, ej., causada por litio, analgésicos, agentes quimioterapéuticos e inmunodepresores.

Antes de iniciar la prueba deberá determinarse la osmolalidad urinaria. Luego de la administración de desmopresina, se toman dos muestras de orina (preferentemente luego de aproximadamente 2 y 4 horas). Dentro de la primera hora luego de la administración, deberá tomarse una muestra de orina y descartarse. La osmolalidad deberá determinarse en ambas muestras de orina. Para la determinación de la capacidad de concentración renal, el valor más alto se compara con el valor antes del inicio de la prueba o con el valor de referencia específico de edad (adultos 800 – 1000 mOsm/Kg). Los valores bajos, pérdida o solo un leve aumento de la osmolalidad urinaria indican una disfunción en la capacidad de concentración renal. En caso de que la osmolalidad urinaria aumente significativamente y que el volumen urinario disminuya significativamente, es indicio de una poliuria debido a una diabetes insípida central.

Instrucciones de uso

En caso de rinitis es necesario sonarse la nariz antes de la atomización, para evitar el desperdicio de producto.

- 1) Quitar el capuchón protector.
- 2) Para una mayor exactitud de la dosis asegúrese que el frasco esté sostenido de manera tal que el pequeño tubo sumergido quede en la posición indicada como correcto en el dibujo. Al usar por primera vez el envase, apretar por lo menos cuatro veces la bomba dosificadora a fin de obtener un spray uniforme.
- 3) Una vez realizado el paso anterior el spray dosifica 10 microgramos cada vez que es presionado. Para administrar una dosis de 10 microgramos colocar el pico del envase en el orificio nasal y presionar una vez. Si una dosis mayor está indicada, utilizar cada orificio alternativamente.
- 4) Tapar el envase una vez utilizado.
- 5) Conservar a temperatura ambiente.

Si el spray no se ha utilizado durante 24 horas, será necesario presionar nuevamente la bomba dosificadora 3 veces para que vuelva a fluir el líquido



Poblaciones especiales

Pacientes mayores: ver Advertencias y Precauciones.

Pacientes con disfunción renal: ver Contraindicaciones.

Población Pediátrica: ver Posología – Modo de Administración.

Contraindicaciones

Desmopresin® Spray Nasal está contraindicado en casos de:

- Hipersensibilidad a la desmopresina o a los excipientes mencionados en Fórmula.
- Polidipsia psicógena y primaria (que da como resultado una producción de orina que excede los 40 ml/kg/24 horas)
- Polidipsia en alcohólicos
- Enfermedad de von Willebrand clásica grave (tipo IIb), pacientes con 5% de actividad del factor VIII, anticuerpos factor VIII
- Pacientes con antecedentes conocidos o sospecha de insuficiencia cardíaca y otras condiciones que requieran un tratamiento con agentes diuréticos.
- Insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtrado glomerular menor a 50 ml/min).
- Hiponatremia.
- Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH)

Advertencias y precauciones

Desmopresin® Spray Nasal debe ser utilizado únicamente en pacientes en quienes las formulaciones orales son inadecuadas.

El tratamiento con desmopresina sin una reducción concomitante de ingesta de líquidos puede ocasionar retención de líquidos y/o hiponatremia con o sin signos y síntomas que acompañen esta situación (dolor de cabeza, náusea/vómitos, aumento de peso y formación de edema). En casos severos, puede presentarse edema cerebral, convulsiones y coma.

La administración en niños debe estar supervisada por un adulto de manera de controlar la dosis administrada.

Todos los pacientes y, cuando corresponda, los adultos responsables de niños bajo tratamiento, deben ser instruidos cuidadosamente para que mantengan adherencia a las restricciones de ingesta de fluidos (incluso durante la natación). En caso de vómitos y diarrea, la administración de desmopresina debe interrumpirse hasta que el balance de líquidos se restablezca.

El riesgo de convulsiones por hiponatremia puede también minimizarse manteniendo la dosis de inicio recomendada y evitando el uso concomitante de sustancias que aumentan la secreción de vasopresina.

Adicionalmente, para la prueba diagnóstica de la capacidad de concentración urinaria, la ingesta de fluidos debe limitarse a un máximo de 0,5 L para aplacar la sed, desde 1 hora antes y hasta 8 horas después de administración de Desmopresin. El test de capacidad de concentración urinaria en niños menores a 1 año solamente debe realizarse en hospitales bajo cuidadosa supervisión.

Los casos de hiponatremia grave podrían verse asociados con el uso de Desmopresin® Spray Nasal para el tratamiento de la diabetes insípida central.

Cuando se utiliza la administración intranasal, los cambios o desordenes de la mucosa nasal ej., formación de costra, edemas, pueden derivar en una absorción modificada. En estos casos, la desmopresina no debe usarse.

Puede ser necesario controlar el peso del paciente los días siguientes a la instauración del tratamiento o del aumento de la posología. Un rápido e importante aumento de peso puede reflejar retención de líquidos excesiva. La retención de líquidos puede monitorearse pesando al paciente o midiendo el sodio en plasma o la osmolalidad.

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

Los infantes, los adultos mayores y los pacientes con bajos niveles de sodio en suero pueden tener un mayor riesgo de hiponatremia. El tratamiento con desmopresina deberá interrumpirse o ajustarse cuidadosamente durante enfermedades agudas intercurrentes caracterizadas por desequilibrio de fluido y/o electrolítico (tales como infección sistémica, fiebre, gastroenteritis).

La desmopresina debe usarse con especial precaución en los siguientes casos:

- pacientes con mayor riesgo de presión intracraneal
- pacientes con desequilibrio de fluidos y/o electrolítico
- pacientes con riesgo de trombosis.

A fin de evitar una hiponatremia se deberán tomar precauciones que incluyan restricción de fluidos y determinación frecuente de nivel de sodio en suero ante los siguientes casos:

- tratamiento concomitante con medicamentos, que se sospecha pueden inducir un SIADH, por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, clorpromazina, carbamazepina y algunos antidiabéticos del grupo de las sulfonilureas (particularmente clorpropamida)
- tratamiento concomitante con drogas anti-inflamatorias no esteroideas

RE-2023-107832132-APN-DTD#JGM

Página 5 de 17

Existe cierta evidencia post-comercialización respecto al desarrollo de hiponatremia severa asociada a la formulación de spray nasal de desmopresina cuando es utilizada para tratar la diabetes insípida central.

Desmopresin® spray nasal debe usarse con especial precaución en pacientes con fibrosis quística.

A fin de prevenir la intoxicación con agua, deberá mantenerse un adecuado balance de agua.

El conservante que contiene el Desmopresin® spray nasal (cloruro de benzalconio) puede producir inflamación de la mucosa nasal, especialmente cuando se usa durante largos períodos de tiempo. Si se presume que la mencionada reacción se encuentra presente (bloqueo crónico de fosas nasales), el paciente deberá cambiar (si es posible) a otra droga nasal sin este conservante. Si no se encontrara disponible esta droga nasal sin este conservante, se deberá considerar la posibilidad de pasarse a otra forma farmacéutica

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las sustancias, que se sabe inducen un SIADH, como son los antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, clorpromazina y carbamazepina, así como algunos antidiabéticos del grupo de las sulfonilureas (particularmente clorpropamida) pueden causar un mayor efecto antidiurético que conlleva a un incremento del riesgo de retención de fluidos y/o hiponatremia.

Los AINE's (antiinflamatorios no esteroideos) pueden inducir la retención de fluidos y/o hiponatremia, en especial la indometacina.

También se han observado interacciones con sustancias tales como clorfibrato e indometacina (potencian

la actividad antidiurética de la desmopresina), mientras que la glibenclamida y el litio pueden reducir la actividad antidiurética.

Si se usa en forma concomitante oxitocina, probablemente pueda aparecer un aumento en el efecto antidiurético y reducción en la perfusión uterina.

Si las drogas antes mencionadas se usan en forma concomitante, la presión arterial, los niveles de sodio en plasma y la excreción de orina deberán monitorearse.

Es poco probable que la desmopresina interactúe con fármacos que afecten el metabolismo hepático dado que la desmopresina ha demostrado no estar sujeta significativamente a metabolismo hepático *in vitro* con microsomas humanos. Sin embargo, estudios de interacción *in vivo* no han sido realizados.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más grave con el uso de desmopresina es la hiponatremia, que puede provocar dolor de cabeza, náusea, vómitos, disminución del sodio en suero, aumento de peso, malestar, dolor abdominal, calambres musculares, mareos, confusión, disminución de la conciencia y en casos severos convulsión y coma.

La mayoría de los otros eventos se reportan como no serios.

Las reacciones adversas mayormente reportadas durante el tratamiento fueron congestión nasal (27%), elevada temperatura corporal (15%), y rinitis (12%). Otras reacciones adversas frecuentes fueron dolor de cabeza (9%), infección del tracto respiratorio superior (7%), dolor abdominal (5%). No se han observado reacciones anafilácticas en ensayos clínicos, pero se han recibido reportes espontáneos.

Resumen tabulado de reacciones adversas:

La tabla que se muestra debajo se basó sobre la frecuencia de reacciones adversas a la droga reportadas en ensayos clínicos con desmopresina nasal, llevados a cabo en niños y adultos para el tratamiento de CDI [Carcinoma ductal invasivo], PNE [Primary Nocturnal Enuresis / Enuresis Nocturna Primaria, por su sigla en inglés] y RCCT [Randomized Controlled Clinical Trial / Ensayo Clínico Aleatorio Controlado, por su sigla en inglés], combinado con una experiencia post comercialización para todas las indicaciones. Las reacciones únicamente observadas durante la post comercialización o en otras formulaciones de desmopresina se han agregado en la columna de frecuencia "Desconocida".

Las evaluaciones de los efectos no deseados se basan sobre el siguiente rango de frecuencia:

- Muy frecuente ($\geq 1/10$)
- Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco Frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$)
- Muy raro ($< 1/10000$)
- Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC)	Muy frecuente ($\geq 1/10$)	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$)	Muy raro ($< 1/10000$)	Desconocido (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico						Reacciones alérgicas
Trastornos de metabolismo y nutrición			Hiponatremia			Deshidratación***
Trastornos psiquiátricos		Insomnio, Labilidad afectiva** Pesadillas** Nerviosismo* Agresión**				Estado de confusión*
Trastornos del sistema nervioso		Cefaleas		Edema cerebral, crisis de hiponatremia		Convulsiones*, coma*, mareos* somnolencia
Trastornos vasculares						Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácico y del mediastino	Congestión nasal, rinitis	Epistaxis, Infección del tracto respiratorio superior**				Disnea
Trastornos gastrointestinales		Gastroenteritis, Náuseas, Vómitos, dolor abdominal				Diarrea
Desorden de la piel y el tejido subcutáneo					Reacciones alérgicas, reacciones de	Prurito, urticaria

RE-2023-107832132-APN-DTD#JGM

Página 7 de 17

					hipersensibilidad (ej., prurito, exantema, fiebre, broncoespasmo, anafilaxis)	
Desorden musculoesquelético y del tejido conectivo						Espasmo muscular*
Trastornos generales y afectación en el lugar de administración					Reacciones alérgicas y de Hipersensibilidad (prurito, exantema, fiebre, broncoespasmos y anafilaxis)	Fatiga*, edema periférico*, dolor de pecho, escalofríos
Investigaciones	Temperatura corporal aumentada**					Aumento de peso*

* Informados en relación con hiponatremia

** Reportado principalmente en niños y adolescentes

*** Reportado en la indicación de CDI

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

La reacción adversa más seria con el uso de desmopresina es la hiponatremia, la cual se reporta como poco frecuente.

Desorden vascular y cardíaco

Debido al aumento de reabsorción de agua la presión sanguínea puede elevarse y en algunos casos desarrollarse hipertensión. En pacientes con enfermedad coronaria puede aparecer angina pectoris.

Estos efectos no deseados, excepto las reacciones alérgicas, podrían prevenirse o desaparecer si se reduce la dosis.

Población pediátrica:

La hiponatremia es reversible y en niños a menudo se observa que aparece debido a cambios en las rutinas diarias que afectan la ingesta de líquido y/o transpiración.

Otras poblaciones especiales:

Los infantes, los adultos mayores y los pacientes con un rango de niveles de sodio en suero por debajo del normal pueden tener un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia.

Presentación de informes de sospechas de reacciones adversas

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen 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.

Embarazo y Lactancia

RE-2023-107832132-APN-DTD#JGM

Página 8 de 17

Los hallazgos clínicos previos sobre el uso nasal de desmopresina durante el embarazo y la lactancia no mostraron indicación alguna de producir efectos adversos en la madre o el niño con el uso de desmopresina. La terapia de sustitución de ADH con desmopresina a la dosis adecuada puede llevarse a cabo durante el embarazo.

Embarazo:

Los datos publicados sobre un número limitado de embarazos expuestos en mujeres con diabetes insípida (n=53), así como datos de embarazos expuestos en mujeres con complicaciones de sangrado (n=216) no indican presencia de efectos adversos debidos a la desmopresina en embarazos o sobre la salud del feto/recién nacido. Al día de hoy, no se encuentran disponibles otros datos epidemiológicos relevantes. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos en relación con la preñez, el desarrollo embrionario/fetal, el nacimiento o el desarrollo postnatal.

Debería procederse con precaución al indicar el medicamento a mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción animal no mostraron efectos clínicamente relevantes sobre los padres o crías. Los análisis in vitro de cotiledones humanos modelos han demostrado que no hay transporte transplacentar de desmopresina cuando se administra en concentración terapéutica correspondiente a la dosis recomendada.

Lactancia:

Los resultados provenientes de análisis de la leche de madres en periodo de lactancia que recibían altas dosis de desmopresina (300 µg en forma intranasal) muestran que las cantidades de desmopresina que pueden pasar al niño son considerablemente menores a las cantidades necesarias para provocar diuresis.

Solo una pequeña cantidad de Desmopresin® spray nasal se excreta por la leche materna.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

No se conoce el efecto de desmopresina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sobredosificación

La sobredosis puede ocasionar una duración prolongada de la acción con un mayor riesgo de retención hídrica e hiponatremia.

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 desmopresina
- si existen distintas condiciones de resorción para la administración intranasal.

Los síntomas se manifiestan con aumento de peso (retención de agua), dolor de cabeza, náusea, hipertensión moderada, taquicardia, acaloramiento repentino y en casos graves intoxicación de agua con convulsiones.

Puede presentarse una sobredosis en particular en infantes debido a la falta de precauciones en el ajuste de la dosis.

En caso de sobredosis, dependiendo de su gravedad, la dosis debe reducirse, el intervalo entre las dosis individuales debe aumentarse o la droga debe discontinuarse. El edema cerebral requiere internación inmediata en terapia intensiva. Las convulsiones en niños también requieren medidas de cuidado intensivo. No se conoce un antídoto específico para la desmopresina. Si se diagnostica diuresis, pueden utilizarse saluréticos tales como la furosemida.



Ante la eventualidad de una sobredosificación; concurrir 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

Presentaciones

Desmopresir® Spray Nasal se presenta en frasco atomizador con dosificador y aplicador nasal diseñado para proveer 10 microgramos por dosis.

Envases conteniendo:

-1 frasco de 2,5 ml de solución

-1 frasco de 5 ml de solución

-1 frasco de 6 ml de solución

Para uso hospitalario:

-10 frascos de 2,5 ml de solución

-10 frascos de 5 ml de solución

-10 frascos de 6 ml de solución

Condiciones de conservación y almacenamiento

Mantener a temperatura entre 15° C y 25° C.

Una vez abierto mantener a una temperatura ambiente (menor a 25°C) protegido de la luz.

Almacenar el producto siempre en posición vertical.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Directora Técnica: María Soledad Jodra, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 43.465

Fabricado en Alemania: Ferring GmbH, Wittland 11 y D-24109 Kiel, Alemania.

Fabricado en Suecia: Ferring AB, Soldatorpsvägen 5, SE-200 61, Malmö, Suecia

Acondicionado en Suiza: Ferring International Center S.A., Chemin de la Vergognausaz 50,

CH-1162. Saint-Prex, Suiza.

Importado por Laboratorios Ferring S.A., Dr. Luis Beláustegui 2957 (C1416CZI), Ciudad Autónoma

de Buenos Aires, Argentina

RE-2023-107832132-APN-DTD#JGM

Página 10 de 17





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-138219968- FERRING - Prospectos - Certificado N43.465

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.27 06:42:20 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.27 06:42:21 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO

DESMOPRESIN®

DESMOPRESINA ACETATO – DDAVP

Spray Nasal

Industria Alemana o Sueca

VENTA BAJO RECETA

Contenido: 1 frasco atomizador con dosificador y aplicador nasal conteniendo 5 ml de Solución

Fórmula:

Cada ml de solución contiene:

Desmopresina acetato 0,1 mg

Excipientes: Cloruro de sodio 7,5 mg; Ácido cítrico monohidrato 1,7 mg;

Fosfato disódico dihidrato 3 mg; Cloruro de benzalconio 50 % 0,2 mg; agua purificada c.s.p. 1 ml.

Posología:

Ver prospecto interno.

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

Condiciones de conservación y almacenamiento:

Mantener a temperatura entre 15° C y 25° C en su envase original.

Una vez abierto mantener a una temperatura ambiente (menor a 25°C) protegido de la luz.

Almacenar el producto siempre en posición vertical.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Directora Técnica: María Soledad Jodra, Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° : 43.465

Fabricado en Alemania: Ferring GmbH, Wittland 11, D-24109 Kiel, Alemania.

Fabricado en Suecia: Ferring AB, Soldattorpsvagen 5, SE-200 61, Malmo, Suecia.

Acondicionado en Suiza: Ferring International Center S.A., Chemin de la

Vergognausaz 50, CI-I-1162, Saint-Prex, Suiza.

Importado por Laboratorios Ferring S.A., Dr. Luis Beláustegui 2957 (CI416CZI)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Nota: Este mismo rótulo se utiliza para el envase conteniendo:

- 1 frasco de 2,5 ml de solución; 1 frasco de 6 ml de solución.

- Para uso hospitalario: 10 frascos de 2,5 ml de solución; 10 frascos de 5 ml de solución; 10 frascos de 6 ml de solución.

RE-2023-107832132-APN-DTD#JGM

Página 1 de 1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-138219968- FERRING - Rotulo - Certificado N43.465

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.27 06:43:07 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.27 06:43:07 -03:00