

## FICHA TÉCNICA

### NABOTA

100 U Polvo para solución inyectable

### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada vial contiene:

Ingrediente activo: 100 Unidades – toxina botulínica tipo A

Agente estabilizador: Albúmina sérica humana – 0,5 mg

Agente isotónico: cloruro de sodio - 0,9 mg

### Información clínica:

#### Indicaciones terapéuticas

Líneas glabellares

Mejora temporal en la aparición de moderadas a severas líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) asociadas con músculo corrugador y / o actividades de músculo prócer, en adultos de edades comprendidas entre 20 a 65

#### Dosificación y vía de administración

Líneas glabellares

Reconstituir diluyendo con solución salina sin conservantes, estéril para hacer 100 U / 2,5 ml (4U / 0,1 ml) usando una aguja de calibre 30 estéril, inyectar una dosis de 0,1 ml en cada uno de los 5 lugares de inyección: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y 1 inyección en el músculo prócer de la nariz para una dosis total de 20 unidades. Con el fin de reducir la complicación de ptosis, se debe evitar las inyecciones cerca del músculo elevador del párpado superior, especialmente en pacientes con complejos ceja-depresor más grandes (depresor superciliar). Las inyecciones en el músculo corrugador interno y la ceja central deben ser colocadas al menos 1 cm por encima de la cresta ósea supraorbital.

Figura 1:



Debe prestarse especial atención a evitar la inyección de este producto en el vaso sanguíneo. El dedo pulgar o el índice deben ser colocados firmemente debajo del borde orbital con el fin de evitar la extravasación por debajo del borde orbital. La aguja debe orientarse superiormente y medialmente durante la inyección y se debe tener mucho cuidado para inyectar el volumen exacto.

Las líneas glabellares faciales surgen a partir de la actividad del músculo corrugador y músculo orbicular de los ojos. Estos músculos mueven medialmente el ceño, el músculo prócer y el músculo depresor superciliar tira de la ceja en la parte inferior. Esto crea un ceño fruncido o "frente arrugada". La ubicación, el tamaño, y el uso de los músculos varían considerablemente entre los individuos. Una dosis efectiva para las líneas faciales se determina por observación macroscópica de la capacidad del paciente para activar los músculos superficiales inyectados. Cada tratamiento dura aproximadamente tres a cuatro

meses. Inyectar de manera más frecuente este producto no se recomienda debido a que la seguridad y la eficacia no se han establecido.

Típicamente, las dosis iniciales de toxina botulínica inducen la denervación química de los músculos inyectados en uno a dos días después de la inyección, lo que aumenta en intensidad durante la primera semana.

### **Contraindicaciones.**

- Pacientes que son hipersensibles a la toxina botulínica tipo A o a cualquier ingrediente en la formulación de este producto.
- Pacientes que tienen trastornos articulares neuromusculares (por ejemplo, miastenia gravis, síndrome de Lambert-Eaton o esclerosis lateral amiotrófica). Las enfermedades pueden ser exacerbadas debido a la actividad de relajación muscular de este medicamento.
- Pacientes con trastornos respiratorios graves, cuando se usan para tratamiento de distonía cervical.
- Mujeres embarazadas, mujeres en edad fértil o madres lactantes.
- Pacientes con hiperactividad del detrusor neurogénica que también tienen infección aguda del tracto urinario y pacientes con anuresis aguda que no llevan a cabo de forma rutinaria un sondaje intermitente limpio, cuando se realiza la inyección en el músculo detrusor.

### **Advertencias y precauciones**

#### **Advertencias especiales**

Dado que el ingrediente activo de este medicamento es toxina Botulínica tipo A que se deriva de *Clostridium botulinum*, la información en esta sección debe ser completamente entendida y los métodos de dosificación y administración recomendados deben ser seguidos estrictamente. Los médicos que administran este medicamento deben entender de manera suficiente la anatomía neuromuscular relevante y / u orbital del área involucrada y cualquier alteración de la anatomía debido a los procedimientos quirúrgicos anteriores, y técnicas electromiográficas estándar. Las dosis recomendadas y frecuencias de administración no deben excederse.

#### **A. Extensión de efecto toxina**

Los efectos de los productos de toxina botulínica pueden extenderse desde la zona de la inyección y producir síntomas negativos. Los síntomas pueden incluir astenia, debilidad muscular generalizada, disfonía, disartria, tartamudeo, incontinencia urinaria, dificultad para respirar, disfagia, diplopía, visión borrosa, y ptosis. Las dificultades para respirar o tragar pueden ser potencialmente mortales y ha habido informes de muertes relacionadas con la propagación de los efectos de la toxina. El riesgo de síntomas es probablemente mayor en los niños tratados por parálisis cerebral espástica, pero los síntomas también pueden ocurrir en adultos tratados por parálisis cerebral espástica y otras condiciones. Los casos de las reacciones adversas mencionados anteriormente se han producido con dosis comparables a las utilizadas para tratar la distonía cervical y en dosis más bajas.

#### **B. Toxicidad**

##### **Toxicidad a dosis única**

Según los resultados de este estudio, la dosis letal aproximada del artículo de prueba, DWP450, fue superior a 200 U / kg y menos de 500 U / kg en ratas macho y hembra en las condiciones de este estudio.

##### **Toxicidad a dosis repetida**

En conclusión, se inyectó DWP450 por vía intramuscular a ratas SD macho y hembra a niveles de dosis de 4, 12 y 32 U / kg en el músculo gastrocnemio izquierdo una vez a la semana durante un período de dosificación de 4 semanas. El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) fue de 12 U / kg en machos y 32 U / kg en hembras en las condiciones de este estudio.

##### **Toxicidad para la reproducción y el desarrollo**

El propósito de este estudio fue evaluar la toxicidad potencial del artículo de prueba, DWP450, sobre el desarrollo embrionofetal cuando se administra por vía intramuscular una vez al día durante 11 días consecutivos a ratas Sprague-Dawley durante el período de organogénesis (desde el día 6 al día 16

de Gestación). Todos los animales sobrevivieron a la duración del estudio. No se observaron cambios toxicológicos relacionados con el artículo de prueba en los signos o síntomas, el peso corporal, el consumo de alimentos, el peso de los órganos y los hallazgos de la necropsia en ningún grupo de dosificación. En ninguno de los grupos de dosificación fue evidente la importancia toxicológica relacionada con el artículo de prueba en los datos de la cesárea, el peso corporal de los fetos vivos, el peso de la placenta y el examen externo de los fetos y la observación de la placenta, los exámenes viscerales y esqueléticos y el número de osificación de los fetos vivos. En conclusión, se consideró que el nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) era de 4 U / kg en animales maternos y fetales en las condiciones de este estudio.

#### **Genotoxicidad.**

No se han realizado estudios de genotoxicidad con NABOTA.

#### **Tolerancia local**

No se han realizado estudios de tolerancia local con NABOTA.

### **C. Reacciones de hipersensibilidad**

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves y / o inmediatas en otro producto de toxina botulínica. Estas reacciones incluyen anafilaxis, urticaria, edema del tejido blando y disnea. Se ha informado un caso fatal de anafilaxis en el que la lidocaína se utilizó como un diluyente, y, en consecuencia, no se determinó de forma fiable el agente causal. Si se produce dicha reacción, no se debe aplicar más inyecciones de este medicamento y la terapia médica apropiada debe instituirse inmediatamente.

### **D. Trastornos neuromusculares pre-existentes**

Los individuos con enfermedades motoras neuropáticas periféricas (por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora) o trastornos articulares neuromusculares (por ejemplo, la miastenia gravis o el síndrome de Lambert-Eaton) pueden tener un mayor riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos, incluyendo disfagia severa y compromiso respiratorio debido a dosis comunes de este producto. La literatura médica publicada sobre otro producto de toxina botulínica ha informado de casos poco comunes de la administración de una toxina botulínica a los pacientes con trastornos neuromusculares conocidos o no reconocidos donde los pacientes han mostrado hipersensibilidad grave a los efectos sistémicos de dosis clínicas comunes. En algunos casos, la disfagia duró varios meses y se requiere la colocación de un tubo de alimentación gástrica.

### **E. Disfagia**

La disfagia es un evento adverso comúnmente reportado después del tratamiento de los pacientes con distonía cervical con todas las toxinas botulínicas. Sobre estos pacientes, hay informes de casos poco comunes de disfagia suficientemente graves como para justificar la inserción de un tubo de alimentación gástrica. También hay informes de casos raros en los que con posterioridad a la detección de la disfagia un paciente desarrolló una neumonía por aspiración y murió.

F. También ha habido informes de reacciones adversas con otro producto de toxina botulínica, que implican el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto de miocardio, algunos con resultados graves. Algunos de estos pacientes tenían factores de riesgo, incluyendo enfermedades cardiovasculares.

G. Durante la administración de otro producto de toxina botulínica para el tratamiento de estrabismo, hemorragias retrobulbares suficientes para comprometer la circulación retinal se han producido debido a la penetración de la aguja en las zonas que rodean los ojos. Se recomienda que los instrumentos apropiados para descomprimir la órbita sean accesibles. También se han producido penetraciones oculares (globo) por agujas. Un oftalmoscopio para diagnosticar esta condición debe estar disponible. La inducción de parálisis en uno o más músculos extraoculares puede producir desorientación espacial, visión doble o dismetría. Cubrir el ojo afectado puede aliviar estos síntomas.

### **H. Blefaroespasmos**

Un parpadeo reducido de la inyección de toxina botulínica en el músculo orbicular puede conducir a la exposición de la córnea, defecto epitelial persistente y ulceración corneal, especialmente en pacientes con trastornos de los nervios VII. En el uso de otro producto de toxina botulínica para el tratamiento de

blefaroespasma, un caso de perforación de la córnea en un ojo afáquico que requiere injerto corneal se ha producido debido a este efecto. Se debe llevar a cabo con mucho cuidado una prueba de sensación corneal en ojos previamente operados y se debe evitar inyectar la zona del párpado inferior para reducir el riesgo de ectropión. Debe emplearse un tratamiento vigoroso de cualquier defecto epitelial. Esto puede requerir gotas de protección, ungüento, lentes de contacto blandos terapéuticos, o tapado del ojo con parches u otros medios.

La equimosis se produce fácilmente en los tejidos del párpado suaves. Esto puede ser minimizado mediante la aplicación de una presión suave en el lugar de inyección inmediatamente después de la inyección.

Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se debe tener precaución al tratar a pacientes en riesgo de glaucoma de ángulo cerrado, incluyendo pacientes con ángulos anatómicamente estrechos.

#### **I. Falta de intercambiabilidad entre los productos de toxina botulínica**

Puesto que las unidades de potencia de toxina botulínica son específicas de los productos individuales, no son intercambiables con otro producto de toxina botulínica. Por lo tanto, las unidades de actividad biológica de toxina botulínica no se pueden comparar o convertir en unidades de cualquier otro producto de toxina botulínica evaluados con otros métodos de ensayo específicos.

#### **J. Inyecciones en o cerca de estructuras anatómicas vulnerables**

Se debe tener cuidado cuando se inyecta en o cerca de estructuras anatómicas vulnerables. Los acontecimientos adversos graves incluyendo resultados graves se han reportado en pacientes que habían recibido toxina botulínica mediante una inyección directa en las glándulas salivales, la región oro-lingual-faríngea, esófago y el estómago (La seguridad y efectividad no han sido establecidas para las indicaciones correspondientes a estos sitios de inyección). Se ha reportado neumotórax asociado con procedimiento de inyección después de la administración de toxina botulínica cerca del tórax. Se debe tener precaución cuando se inyecta en proximidad al pulmón, en particular los ápices.

#### **K. Efectos pulmonares de toxina botulínica en pacientes con estado respiratorio comprometido tratados**

por espasticidad o por hiperactividad del detrusor asociada con una condición neurológica. En pacientes con espasticidad de las extremidades superiores y trastorno respiratorio, se han detectado infecciones de las vías respiratorias superior y función pulmonar reducida (disminución de la capacidad vital forzada [FVC]  $\geq 15\%$ ) con mayor frecuencia cuando se administra con otros productos de toxina botulínica, en comparación con placebo. También se informó sobre funciones pulmonares reducidas (disminución de la capacidad vital forzada [FVC]  $\geq 15\%$ ) en pacientes tratados con otros productos de toxina botulínica por hiperactividad del detrusor asociada con una condición neurológica.

#### **L. Bronquitis e infecciones del tracto respiratorio superior en los pacientes tratados por espasticidad**

Se detectó bronquitis con mayor frecuencia como una reacción adversa en pacientes tratados por espasticidad de las extremidades superiores con toxina botulínica, en comparación con placebo. En pacientes con reducción de la función pulmonar tratados por espasticidad de las extremidades superiores, también se detectaron infecciones del tracto respiratorio superior con más frecuencia como reacciones adversas en pacientes tratados con toxina botulínica en comparación con placebo.

#### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.**

A. Los efectos de los productos de toxina botulínica son generalmente potenciados por el uso concomitante de antibióticos aminoglucósidos u otros medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular, por ejemplo, relajantes musculares de tipo tubocurarina. El uso concomitante de aminoglucósidos o espectinomicina está contraindicado. Polimixina, tetraciclina y lincomicina deben usarse con cuidado en pacientes inyectados con este producto.

B. Los efectos de la administración de diferentes serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o dentro de varios meses son desconocidos. La debilidad neuromuscular excesiva puede ser exacerbada por la administración de otro producto de toxina botulínica antes de que los efectos de una toxina botulínica administrada previamente desaparezcan.

#### **Administración para mujeres embarazadas y madres lactantes.**

## Embarazo y lactancia

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Cuando las ratones y ratas preñadas fueron inyectados por vía intramuscular durante el período de organogénesis, el NOEL de desarrollo (Nivel sin efecto observado) de otra toxina botulínica fue de 4 U / kg. Las dosis más altas (8 o 16 U / kg) se asociaron con reducciones en los pesos corporales fetales y / o retraso en la osificación. En un estudio de determinación del rango en conejos, una inyección diaria de 0,125 U / kg / día (días 6 a 18 de gestación) y 2 U / kg (días 6 y 13 de gestación) produjo toxicidad materna grave, abortos y / o malformaciones fetales. Las dosis más altas dieron como resultado la muerte de la madre. El conejo parece ser una especie muy sensible a este medicamento. El paciente debe ser informado sobre los riesgos potenciales, incluyendo el aborto o malformaciones fetales que han sido observados en los conejos.

No se sabe si la toxina botulínica se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando este producto se administra a una mujer lactante. La administración de este producto no está recomendado durante el embarazo o la lactancia.

## Fertilidad

No existen datos suficientes sobre los efectos en la fertilidad al utilizar toxina botulínica tipo A en mujeres en edad fértil.

## Efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a la naturaleza de la enfermedad tratada, los efectos de este medicamento en la capacidad para conducir o utilizar máquinas no se pueden predecir.

Sin embargo, se aconseja a los pacientes que si se produce la pérdida de fuerza, debilidad muscular, visión borrosa, o párpados caídos, deben evitar conducir un carro o participar en otras actividades potencialmente peligrosas.

## Reacciones adversas

### A. General

Ha habido informes espontáneos de muerte, a veces asociada con disfagia, neumonía y / u otra debilidad significativa o anafilaxia, después del tratamiento con toxina botulínica. También ha habido informes poco comunes de alteraciones que afectan el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto de miocardio, algunos con resultados mortales. La relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica no se ha establecido. Los siguientes eventos han sido reportados en otra toxina botulínica y una relación causal con la toxina botulínica inyectada es desconocida: erupción cutánea (incluyendo eritema multiforme, urticaria y erupción psoriasiforme), prurito, y reacción alérgica.

En general, las reacciones adversas se presentan en la primera semana después de la inyección y, aunque generalmente es transitoria, puede tener una duración de varios meses. Dolor localizado, sensibilidad, moretones, tracción, hinchazón, sensación de calor o hipertonia en el sitio de inyección o los músculos adyacentes pueden estar asociados con la inyección. La debilidad local del músculo inyectado (s) representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica. Sin embargo, la debilidad de los músculos adyacentes también puede ocurrir debido a la propagación de la toxina. Cuando se inyecta a los pacientes con blefaroespasmos o distonía cervical, algunos músculos distantes del sitio de inyección pueden mostrar una mayor fluctuación de fase electrofisiológico (variación rápida en una forma de onda) que no está asociado con la debilidad clínica u otros tipos de anomalías electrofisiológicas.

### B. Líneas glabellares

La seguridad de este producto se evaluó en estudios multicéntrico, a doble ciego, comparativos, aleatorios que incluyeron 268 pacientes de edades comprendidas entre 20 a 65, con moderadas a severas líneas glabellares (grupo de prueba 135, grupo de control 133). No se observaron reacciones adversas en el 20,00% de grupo de prueba, y en el 18,05% del grupo de control.

La mayoría de las reacciones adversas fueron leves, y ninguna fue grave. Las reacciones adversas reportadas como más de 1% en el grupo de prueba de este fármaco, que se enumeran en orden de frecuencia son: ptosis (2,22%), cejas levantadas (1,48%), y vértigo (1,48%).

La Tabla 2 enumera las reacciones adversas notificadas en el grupo tratado con NABOTA (N = 135) y el grupo de control (N = 133) de participantes de 20 a 65 años que fueron evaluados en los estudios clínicos aleatorizados, controlados activamente tratados para mejorar la apariencia de líneas glabellares.

Tabla 2: Incidencia de reacciones adversas a medicamentos

Reacciones adversas por clase de sistema orgánico	Grupo NABOTA (N = 135)	Grupo de control (N = 133)
Trastornos oculares		
Trastorno muscular extraocular	2 (1, 48%)	3 (2, 26%)
Ptosis del párpado	3 (2, 22%)	0 (0%)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	2 (1, 48%)	0 (0%)
Dolor de cabeza	0 (0%)	1 (0, 75%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	1 (0, 74%)	0 (0%)
Firmeza de la piel	1 (0, 74%)	0 (0%)
Hinchazón de la cara	0 (0%)	1 (0, 75%)
Desórdenes generales y condiciones del lugar de administración		
Edema en el lugar de la inyección	0 (0%)	2 (1, 50%)
Desórdenes gastrointestinales		
Náusea	1 (0, 74%)	0 (0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Rinalgia	0 (0%)	1 (0, 75%)

### Sobredosis y tratamiento

Los signos y síntomas de la sobredosis no son evidentes inmediatamente después de la inyección. De ocurrir inyecciones o ingestión oral accidentales, la persona debe ser supervisada médicamente durante varias semanas para detectar signos o síntomas de debilidad sistémica o parálisis muscular. Una antitoxina puede ser utilizada en caso de conocimiento inmediato de la administración de sobredosis o mal hecha. La antitoxina no revertirá cualquier efecto de debilidad inducida por toxinas botulínicas en el músculo que ya ha aparecido al momento de la administración antitoxina.

Si se afectan los músculos de la orofaringe y el esófago, la aspiración puede ocurrir, lo que podría conducir al desarrollo de neumonía por aspiración. Si los músculos respiratorios se paralizan o son suficientemente debilitados, la intubación y la respiración asistida pueden ser necesarias hasta que la recuperación se lleve a cabo. La atención de apoyo podría implicar la necesidad de una traqueotomía y / o ventilación mecánica prolongada, además de otras medidas de soporte. Estos pacientes deben ser considerados para su posterior evaluación médica y terapia médica apropiada inmediatamente instituida, que puede incluir hospitalización.

### Propiedades farmacológicas:

d.1) Farmacodinámicas: Clase farmacológica, mecanismo de acción, efectos farmacodinámicos, efectividad y seguridad clínica.

Grupo farmacoterapéutico: otros relajantes musculares, agentes de acción periférica.

Código ATC: M03AX01

La inyección de toxina *botulínica* tipo A bloquea la transmisión neuromuscular mediante la unión a lugares aceptores en el motor o los terminales nerviosos sintomáticos, entrando en los terminales nerviosos, e inhibiendo la liberación de acetilcolina. Esta inhibición se produce mientras la neurotoxina divide a SNAP-25, una integral proteína al acoplamiento exitoso y la liberación de acetilcolina de las vesículas situadas en las terminaciones nerviosas. Cuando se inyecta por vía intramuscular en dosis

terapéuticas, la inyección de toxina *botulínica* tipo A produce la denervación química parcial del músculo lo que resulta en una reducción localizada en la actividad muscular. Además, el músculo puede atrofiarse, se puede producir brotes axonales, y los receptores de acetilcolina extraarticular pueden desarrollarse. Hay evidencia de que se puede producir la reinervación del músculo, por lo tanto, la denervación del músculo que se invierte lento producida por la inyección de toxina *botulínica* tipo A.

### **Farmacocinética**

Utilizando la tecnología de análisis disponibles en la actualidad, no es posible detectar NABOTA en la sangre periférica después de la inyección intramuscular con las dosis recomendadas. No se han realizado estudios de interacción con NABOTA.

### **Datos preclínicos para seguridad**

#### Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Los estudios a largo plazo en animales no se han realizado para evaluar el potencial carcinogénico.

#### Toxicidad de animales

En un estudio de otro producto de toxina botulínica para evaluar la administración inadvertida en la perivejiga, se observaron cálculos en la vejiga en 1 de 4 monos macho que fueron inyectados con un total de 6,8 U / kg divididos en la uretra prostática y el recto proximal (administración única). No se observaron cálculos en la vejiga en monos macho o hembra después de la inyección de hasta 36 U / kg (~ 12NABOTA la dosis humana) directamente a la vejiga ya sea como inyecciones únicas o 4 dosis repetidas o en ratas hembra para inyección única de hasta 100 U / kg (~ 33NABOTA la dosis humana).

### **Datos farmacéuticos:**

#### **Lista de excipientes.**

Albúmina sérica humana – 0,5 mg  
Cloruro de sodio – 0,9 mg

### **Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros medicamentos.

Puesto que las unidades de potencia de la toxina botulínica son específicas de los productos individuales, que no son intercambiables con otro producto de toxina botulínica. Por lo tanto, las unidades de actividad biológica de la toxina botulínica no se pueden comparar o convertir en unidades de cualquier otro producto de toxina botulínica evaluado con otro método de ensayo específico.

### **Vida útil**

36 meses

### **Precauciones especiales de conservación**

Los viales sin abrir de este producto fármaco se deben almacenar en un refrigerador (2-8 ° C). El producto reconstituido puede ser almacenado en un refrigerador (2-8 ° C) durante hasta 24 horas después de la reconstitución. No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en el vial. Administrar inyección de NABOTA dentro de las 24 horas de la reconstitución, dentro de este período la inyección de NABOTA debe ser almacenada en un refrigerador (2 ° a 8 ° C), que no debe ser congelada. La inyección de NABOTA reconstituida debe ser transparente, incolora y libre de material particulada.

### **Naturaleza y contenido del recipiente**



NABOTA es un polvo suministrado en un vial incoloro y transparente de dosis única en el siguiente tamaño:  
100 Unidades

**Precauciones especiales para eliminar el producto no utilizado y de los restos derivados de este.**

Para una eliminación segura, todos los viales incluidos viales o equipos caducados directamente en contacto con el fármaco deben eliminarse como desechos médicos. Si se requiere la inactivación (por ejemplo, derrames), se recomienda el uso de solución diluida de hipoclorito (0,5% o 1%) antes de su eliminación como residuos médicos.

Cualquier residuo del producto o material no utilizado del producto debe eliminarse según los requisitos locales.

Fecha de revisión del texto Ficha técnica.  
10 de julio de 2019