

Proyecto de Ficha Técnica para el profesional de la salud

INSUGEN-R

Insulina Humana 100 UI/mL
(Insulina, Humana de origen ADN recombinante)
Solución Inyectable
“PRODUCTO BIOLÓGICO BIOSIMILAR”

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

INSUGEN-R

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 100 UI de insulina humana*.

Cada vial de 10 ml contiene solución inyectable, equivalente a 1000 UI.

Una UI (Unidad Internacional) de insulina equivale a 0,035 mg de insulina humana.

La insulina humana se produce en *Pichia pastoris* mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

INSUGEN-R está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus.

4.2 Dosis y vía de Administración

Dosis

La potencia de la insulina humana se expresa en unidades internacionales.

La dosificación de INSUGEN-R es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. Se puede usar solo o en combinación con insulina de acción intermedia o de acción prolongada antes de una comida o merienda.

El requerimiento individual de insulina suele estar entre 0,3 y 1,0 UI/kg/día.

El ajuste de la dosis puede ser necesario si los pacientes realizan una mayor actividad física, cambian su dieta habitual o durante una enfermedad concomitante.

Poblaciones especiales

Ancianos (≥ 65 años)

INSUGEN-R puede utilizarse en pacientes de edad avanzada.

En pacientes de edad avanzada, se debe intensificar la monitorización de la glucosa y ajustar la dosis de insulina de forma individual.

Insuficiencia renal y hepática

La insuficiencia renal o hepática puede reducir las necesidades de insulina del paciente.

Proyecto de Ficha Técnica para el profesional de la salud

En pacientes con insuficiencia renal o hepática, se debe intensificar la monitorización de la glucosa y ajustar la dosis de insulina humana de forma individual.

Población pediátrica

INSUGEN-R puede utilizarse en niños y adolescentes.

Transferencia de otros medicamentos de insulina

Cuando se transfiera desde otros medicamentos de insulina, puede ser necesario ajustar la dosis de **INSUGEN-R** y la dosis de insulina basal.

Se recomienda una estrecha monitorización de la glucosa durante la transferencia y en las primeras semanas posteriores (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía de administración: Subcutánea e intravenosa

INSUGEN-R es una insulina humana de acción rápida y puede utilizarse en combinación con medicamentos de insulina de acción intermedia o prolongada.

INSUGEN-R se administra por vía subcutánea mediante inyección en la pared abdominal, el muslo, la región glútea o la región deltoides. Los sitios de inyección deben rotarse siempre dentro de la misma región para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (ver secciones 4.4 y 4.8). La inyección en un pliegue cutáneo levantado minimiza el riesgo de inyección intramuscular involuntaria.

La aguja debe mantenerse debajo de la piel durante al menos 6 segundos para asegurarse de que se inyecte la dosis completa. La inyección subcutánea en la pared abdominal asegura una absorción más rápida que otros sitios de inyección. La duración de la acción variará según la dosis, el lugar de inyección, el flujo sanguíneo, la temperatura y el nivel de actividad física.

Una inyección debe ser seguida dentro de los 30 minutos por una comida o merienda que contenga carbohidratos.

Debido al riesgo de precipitación en catéteres de bomba, **INSUGEN-R** no debe utilizarse en bombas de insulina para la infusión continua de insulina subcutánea.

Uso intravenoso

Si es necesario, **INSUGEN-R** puede administrarse por vía intravenosa. Esto debe ser llevado a cabo por profesionales de la salud.

Para uso intravenoso, los sistemas de infusión con inyección de insulina, concentraciones solubles de Ph. Eur de 0,05 unidades internacionales/ml a 1,0 unidades internacionales/ml de insulina humana en los fluidos de infusión 0,9% cloruro de sodio, 5% dextrosa y 10% dextrosa con 40 mmol/l de cloruro de potasio utilizando bolsas de infusión de polipropileno, son estables a temperatura ambiente durante 24 horas. Aunque estable en el tiempo, una cierta cantidad de insulina se absorberá inicialmente al material de la bolsa de infusión. El monitoreo de la glucosa

en sangre es necesario durante la infusión de insulina.

Administración con jeringa

INSUGEN-R se utiliza con jeringas de insulina con una escala unitaria correspondiente. Cuando se mezclan dos tipos de insulina, mezclar siempre los medicamentos de insulina en la misma secuencia.

4.3 Contraindicaciones

INSUGEN-R está contraindicado en pacientes con:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Antes de viajar entre diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar al médico, ya que esto puede significar que el paciente tiene que tomar la insulina y las comidas en diferentes momentos.

Hiper glucemia

La dosificación inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden provocar hiper glucemia y cetoacidosis diabética. Por lo general, los primeros síntomas de hiper glucemia aparecen gradualmente, durante un período de horas o días. Incluyen sed, aumento de la frecuencia de la micción, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, boca seca, pérdida de apetito y olor a acetona del aliento. En la diabetes tipo 1, los eventos hiper glucémicos no tratados eventualmente conducen a la cetoacidosis diabética, que es potencialmente letal.

Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico extenuante no planificado pueden provocar hipoglucemia.

Puede producirse hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con las necesidades de insulina. En caso de hipoglucemia o si se sospecha hipoglucemia, no se debe inyectar inyección de insulina, Ph Eur soluble. Después de la estabilización de la glucemia del paciente, se debe considerar el ajuste de la dosis (ver secciones 4.8 y 4.9).

Los pacientes cuyo control de la glucosa en sangre ha mejorado considerablemente, por ejemplo, mediante la intensificación del tratamiento con insulina, pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y deben ser advertidos en consecuencia.

Los síntomas de advertencia habituales pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga duración.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y las condiciones febriles, generalmente aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes en el riñón, el hígado o que afectan la glándula suprarrenal, pituitaria o tiroidea pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

Cuando los pacientes son transferidos entre diferentes tipos de medicamentos con

Proyecto de Ficha Técnica para el profesional de la salud

insulina, los primeros síntomas de advertencia de hipoglucemia pueden cambiar o volverse menos pronunciados que los experimentados con su insulina anterior.

Transferencia de otros medicamentos de insulina

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe hacerse bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, la marca (fabricante), el tipo (insulina de acción rápida, doble, de acción prolongada, etc.), el origen (insulina animal, humana o análoga) y/o el método de fabricación (ADN recombinante frente a insulina de origen animal) pueden resultar en la necesidad de un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a la inyección de insulina, Ph Eur soluble de otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un cambio en la dosis de la utilizada con sus medicamentos de insulina habituales. Si se necesita un ajuste, puede ocurrir con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en el lugar de inyección

Al igual que con cualquier terapia con insulina, pueden ocurrir reacciones en el lugar de la inyección e incluyen dolor, enrojecimiento, picazón, urticaria, moretones, hinchazón e inflamación. La rotación continua del lugar de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones generalmente se resuelven en unos pocos días a unas pocas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el lugar de inyección pueden requerir la interrupción de **INSUGEN-R**.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se debe indicar a los pacientes que realicen una rotación continua del lugar de inyección para reducir el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un riesgo potencial de retraso en la absorción de insulina y empeoramiento del control glucémico después de las inyecciones de insulina en los sitios con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el lugar de la inyección a una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda la monitorización de la glucosa en sangre después del cambio en el sitio de inyección de un área afectada a una no afectada, y se puede considerar el ajuste de la dosis de medicamentos antidiabéticos.

Combinación de **INSUGEN-R con pioglitazona**

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se utilizó pioglitazona en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Esto debe tenerse en cuenta si se considera el tratamiento con la combinación de pioglitazona e inyección de insulina, Ph Eur soluble. Si se utiliza la combinación, se debe observar a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. La pioglitazona debe suspenderse si se produce cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

Una Anulación de confusiones accidentales / errores de medicación

Se debe indicar a los pacientes que siempre revisen la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre **INSUGEN-R** y otros productos de insulina.

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deben registrarse claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se sabe que varios medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir el requerimiento de insulina:

Medicamentos antidiabéticos orales, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas

Las siguientes sustancias pueden aumentar el requerimiento de insulina:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos, hormona del crecimiento y danazol.

Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de la hipoglucemia.

La octreotida/lanreotida puede disminuir y aumentar el requerimiento de insulina. El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucemiante de la insulina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay restricciones en el tratamiento de la diabetes con insulina durante el embarazo, ya que la insulina no pasa la barrera placentaria.

Tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia, que pueden ocurrir en el tratamiento de la diabetes inadecuadamente controlado, aumentan el riesgo de malformaciones y muerte *en el útero*. Se recomienda intensificar la glucosa en sangre y controlar a las mujeres embarazadas con diabetes durante todo el embarazo y cuando se contempla el embarazo.

Los requerimientos de insulina generalmente disminuyen en el primer trimestre y posteriormente aumentan durante el segundo y tercer trimestre.

Después del parto, los requerimientos de insulina vuelven rápidamente a los valores previos al embarazo.

Lactancia materna

No hay restricción en el tratamiento con inyección de insulina, Ph Eur soluble durante la lactancia. El tratamiento con insulina de la madre lactante no presenta ningún riesgo para el bebé. Sin embargo, la inyección de insulina, dosis soluble Ph Eur puede necesitar ser ajustada.

Fertilidad

Los estudios de reproducción animal con insulina humana no han revelado ningún efecto adverso sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar puede verse afectada como resultado de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas habilidades son de especial importancia (por ejemplo, conducir un automóvil u operar maquinaria).

Se debe aconsejar a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen una conciencia reducida o ausente de los signos de advertencia de hipoglucemia o tienen episodios frecuentes de hipoglucemia. La conveniencia de conducir debe considerarse en estas circunstancias.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia durante el tratamiento es la hipoglucemia. Las frecuencias de hipoglucemia varían según la población de pacientes, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico, ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas a continuación.

Al comienzo del tratamiento con insulina, pueden producirse anomalías de refracción, edema y reacciones en el lugar de la inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y picor en el lugar de la inyección). Estas reacciones suelen ser de naturaleza transitoria. La mejoría rápida en el control de la glucosa en sangre puede estar asociada con neuropatía dolorosa aguda, que generalmente es reversible. La intensificación del tratamiento con insulina con una mejoría abrupta en el control glucémico puede estar asociada con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que la mejora del control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se basan en datos de ensayos clínicos y se clasifican según la frecuencia de MedDRA y la clasificación de órganos del sistema.

Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente conversión:

Muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100 a <1/10); poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100); raras (\geq 1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Proyecto de Ficha Técnica para el profesional de la salud

Trastornos del sistema inmunitario	Poco común – Urticaria, erupción
	Muy raras – Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes – Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco frecuentes: trastornos de refracción
	Muy raro – Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes – Lipodistrofia*
	Frecuencia no conocida – Amiloidosis cutánea*†
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Poco frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección
	Poco frecuente – edema

* Ver descripción de reacciones adversas seleccionadas

† ADR de fuentes posteriores a la comercialización.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones anafilácticas

La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizadas (incluyendo erupción cutánea generalizada, picor, sudoración, malestar gastrointestinal, edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitaciones y reducción de la presión arterial) es muy rara, pero puede ser potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia es la hipoglucemia. Puede ocurrir si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con el requerimiento de insulina. La hipoglucemia grave puede provocar pérdida del conocimiento y/o convulsiones y puede provocar un deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte.

Los síntomas de la hipoglucemia suelen aparecer repentinamente. Pueden incluir sudores fríos, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad inusual, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones.

En los ensayos clínicos, la frecuencia de hipoglucemia varío con la población de pacientes, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

La lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia) y la amiloidosis cutánea pueden ocurrir en el lugar de la inyección y retrasar la absorción local de insulina. La

Proyecto de Ficha Técnica para el profesional de la salud

rotación continua del lugar de inyección dentro del área de inyección dada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

Población pediátrica

Sobre la base de fuentes posteriores a la comercialización y ensayos clínicos, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas observadas en la población pediátrica no indican diferencias con respecto a la experiencia más amplia en la población general.

Otras poblaciones especiales

Sobre la base de fuentes posteriores a la comercialización y ensayos clínicos de inyección de insulina, Ph Eur soluble, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas observadas en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal o hepática no indican ninguna diferencia con respecto a la experiencia más amplia en la población general.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Puede notificar efectos adversos a través del correo establecimientos@afconsultora.com o comunicarse con la empresa importadora indicada en la etiqueta

4.9 Sobredosis

No se puede definir una sobredosis específica de insulina. Sin embargo, la hipoglucemia puede desarrollarse en etapas secuenciales si se administra una dosis demasiado alta en relación con las necesidades del paciente:

- Los episodios hipoglucémicos leves pueden tratarse mediante la administración oral de glucosa o productos azucarados. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes diabéticos lleven algunos productos que contengan azúcar.
- Los episodios hipoglucémicos graves, en los que el paciente ha quedado inconsciente, pueden tratarse con glucagón (0,5 a 1 mg) administrado por vía intramuscular o subcutánea por una persona entrenada o con glucosa administrada por vía intravenosa por un profesional sanitario. La glucosa también debe administrarse por vía intravenosa, si el paciente no responde al glucagón dentro de 10 a 15 minutos.

Al recuperar la conciencia, se recomienda la administración de carbohidratos orales para el paciente con el fin de prevenir la recaída.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos utilizados en la diabetes. Insulinas y análogos para inyección, acción rápida, insulina (humana). *Código ATC:* A10A B01.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

El efecto reductor de la glucosa en sangre de la insulina se debe a la absorción facilitada de glucosa después de la unión de la insulina a los receptores en las células

Proyecto de Ficha Técnica para el profesional de la salud

musculares y grasas y a la inhibición simultánea de la producción de glucosa del hígado.

Un ensayo clínico realizado con inyección de insulina, Ph Eur soluble en una sola unidad de cuidados intensivos para tratar la hiperglucemia (glucosa en sangre superior a 10 mmol / l) en 204 pacientes diabéticos y 1344 no diabéticos sometidos a cirugía mayor mostró que la normoglucemia (glucosa en sangre 4,4 – 6,1 mmol / l) inducida por inyección intravenosa soluble de insulina redujo la mortalidad en un 42% (8% frente a 4,6%).

INSUGEN-Res una insulina de acción rápida.

El inicio de la acción es dentro de 0.5 horas, alcanza un efecto máximo dentro de 1.5-3.5 horas y la duración total de la acción es de aproximadamente 7 a 8 horas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La insulina en el torrente sanguíneo tiene una vida media de unos pocos minutos. En consecuencia, el perfil de tiempo-acción de una preparación de insulina está determinado únicamente por sus características de absorción.

Este proceso está influenciado por varios factores (por ejemplo, dosis de insulina, vía y sitio de inyección, grosor de la grasa subcutánea, tipo de diabetes). Por lo tanto, la farmacocinética de los productos de insulina se ve afectada por una variación significativa intra e interindividual.

Absorción

La concentración plasmática máxima se alcanza dentro de 1,5 a 2,5 horas después de la administración subcutánea.

Distribución

No se ha observado una unión profunda a las proteínas plasmáticas, excepto anticuerpos de insulina circulantes (si están presentes).

Metabolismo

Se informa que la insulina humana es degradada por la proteasa de insulina o enzimas degradadoras de insulina y posiblemente por la proteína disulfuro isomerasa. Se han propuesto varios sitios de escisión (hidrólisis) en la molécula de insulina humana; Ninguno de los metabolitos formados después de la escisión está activo.

Eliminación

La vida media terminal está determinada por la velocidad de absorción del tejido subcutáneo. La vida media terminal ($t_{1/2}$) es, por lo tanto, una medida de la absorción más que de la eliminación *per se* de insulina del plasma (la insulina en el torrente sanguíneo tiene un $t_{1/2}$ de unos pocos minutos). Los ensayos han indicado una $t_{1/2}$ de aproximadamente 2 a 5 horas.

Población pediátrica

El perfil farmacocinético de la insulina soluble se ha estudiado en un pequeño número (n=18) de niños diabéticos (de 6 a 12 años) y adolescentes (de 13 a 17 años). Los datos son limitados, pero sugieren que el perfil farmacocinético en niños y adolescentes puede ser similar al de los adultos. Sin embargo, hubo diferencias entre

Proyecto de Ficha Técnica para el profesional de la salud

los grupos de edad en Cmax, destacando la importancia de la titulación de la dosis individual.

5.3 Datos de seguridad preclínicos

Los datos no clínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos sobre la base de estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6 DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

- Metacresol
- Glicerol
- Óxido de zinc
- Ácido clorhídrico
- Hidróxido de sodio
- Agua para inyección.

6.2 Incompatibilidades

Los productos de insulina solo deben agregarse a compuestos con los que se sabe que son compatibles. Los medicamentos añadidos a la solución de insulina pueden causar degradación de la insulina, por ejemplo, si los medicamentos contienen tioles y sulfitos.

6.3 Vigencia

El período de estabilidad de 36 meses se asigna para la formulación de **INSUGEN-R** cuando se almacena entre 2°C y 8°C en función de los datos de estabilidad.

Los viales **INSUGEN-R** en uso pueden conservarse durante 42 días a temperatura ambiente (Por debajo de 30° C).

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Guarde los viales de INSUGEN-R en nevera a una temperatura comprendida entre 2°C y 8°C (no demasiado cerca del compartimento de congelación). No congelar.

Los viales de INSUGEN-R que están en uso pueden mantenerse a temperatura ambiente (por debajo de 30 ° C) hasta 42 días. Los viales en uso no deben refrigerarse.

Los viales INSUGEN-R nunca deben exponerse al calor o a la luz solar directa y nunca deben congelarse.

6.5 Naturaleza y contenido del contenedor

10 ml de **INSUGEN-R** se envasan en viales tubulares de 10 ml (USP Tipo I). Se cierra con un tapón de goma de 13 mm y está sellado con un sello flip-off de aluminio. Estos viales se envasan en una caja junto con el prospecto.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación y otras manipulaciones

No deberán utilizarse productos de insulina congelados.

Después de sacar **INSUGEN-R** Vial de la nevera, se recomienda dejar que el vial alcance la temperatura ambiente (por debajo de 30° C) para su primer uso.

Proyecto de Ficha Técnica para el profesional de la salud

Mantenga **INSUGEN-R** Vial fuera del alcance de los niños.

Nunca use **INSUGEN-R** Vial, si la solución aparece turbia o contiene cualquier materia suspendida.

Se debe aconsejar al paciente que deseche la aguja y la jeringa después de cada inyección.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales. Nunca use insulina después de la fecha de caducidad impresa en el envase.

No se deben compartir agujas, jeringas, cartuchos y lapiceros precargados.

7 FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2023