



República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2021000843 DE 15 de Enero de 2021
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución número 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

EXPEDIENTE: 19977793

RADICACIÓN: 20191103667

FECHA: 31/05/2019

REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2018M-0007158-R1

VIGENCIA: 26/06/2023

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2007014031 del 06 de julio de 2007, el INVIMA concedió el Registro Sanitario No. INVIMA 2007M-0007158, Importar y Vender el producto LUCENTIS ® 10 mg /mL Solución inyectable, a favor de NOVARTIS PHARMA AG., con domicilio en Suiza.

Que mediante Resolución No. 2018021798 del 23 de Mayo de 2018, el INVIMA concedió la renovación del Registro Sanitario No. INVIMA 2018M-0007158-R1, Importar y Vender el producto LUCENTIS ® 10 mg /mL Solución inyectable, a favor de NOVARTIS PHARMA AG., con domicilio en Suiza.

Que mediante Resolución No. 2018051920 de 28 de Noviembre de 2018, el INVIMA aprobó los artes correspondientes al material de empaque (caja plegadiza) y material de envase (etiqueta) allegados mediante radicado No 20181140610 del 13 de Agosto de 2018 (Folios 4-8), como único diseño para todas las presentaciones comerciales.

Que mediante Resolución No 2018053398 de 10 de Diciembre de 2018 el INVIMA aprobó: el Material educativo para los pacientes asociados al programa de pacientes bajo tratamiento con Lucentis, versión: v16.2 GLRET/LUC/0429(2)j, allegado mediante escrito No. 20181160366 del 10/08/2018, en lo relacionado con los aspectos farmacológicos, del cual reposa fiel copia en el expediente (folio 14-66). Los criterios de calidad incluidos en el Material educativo para los pacientes asociados al programa de pacientes bajo tratamiento con Lucentis siguen siendo los aprobados en el registro sanitario y sus modificaciones. Cualquier cambio que se realice en esta información no se entiende autorizado por el Invima.

Que mediante Resolución No. 2019032242 del 30 de Julio de 2019, el INVIMA aprobó los cambios técnicos en las metodologías analíticas, controles en proceso y especificaciones de la sustancia activa descritas en el folio 8 del Radicado No. 20181149881 del 26 de Julio de 2018.

Que mediante Resolución No. 2020024036 del 23 de Julio de 2020, el INVIMA aprobó la adición del acondicionador secundario Novartis Pharma Stein AG, con domicilio en Schaffhauserstrasse, 4332 Stein Suiza, sin perjuicio de los previamente aprobados, solicitada mediante radicado No. No. 20191256973 del 20 de diciembre de 2019.

Que mediante Resolución No. 2020033569 del 6 de Octubre de 2020, el INVIMA aprobó las nuevas reacciones adversas.

Que mediante escrito No. 20191103667 del 31 de Mayo de 2019, la señora Ximena Margarita Forero Velasquez, actuando en calidad de representante legal de la sociedad NOVARTIS DE COLOMBIA S.A, presentó solicitud de modificación al Registro Sanitario para el producto LUCENTIS® 10 mg /mL SOLUCION INYECTABLE, respecto a:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión de 4 de Diciembre de 2018 allegado mediante radicado No. 20191103667
- Información para prescribir Versión de 4 de Diciembre de 2018 allegado mediante radicado No. 20191103667
- Declaración sucinta Versión de 4 de Diciembre de 2018 allegado mediante radicado No. 20191103667



República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2021000843 DE 15 de Enero de 2021
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución número 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos allegados por el interesado, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que una vez revisada la documentación allegada con radicado No. 20191103667, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 13 de 2019, numeral 3.4.2.1, emitió el siguiente concepto:

“(…) el interesado debe allegar información clínica adicional en la indicación de retinopatía diabética no proliferativa, dado que lo allegado no sustenta la nueva indicación solicitada especialmente en lo relacionado a la retinopatía diabética no proliferativa (Protocolo S.)”

Que conforme al concepto anteriormente relacionado, mediante Auto No. 2019015290 del 13 de Diciembre de 2019, se informó al interesado que para continuar con la solicitud debía dar cumplimiento a los requerimientos realizados respecto a la indicación solicitada.

Que mediante Radicado No. 20201047247 de 03 de Marzo de 2020, el interesado allegó respuesta a los requerimientos indicados en el auto previamente relacionado, dentro del término legalmente establecido.

Que una vez revisada la documentación allegada en radicado inicial y respuesta Auto, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 20 de 2020 numeral 3.4.2.1, conceptuó que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 13 de 2019, numeral 3.4.2.1., recomendando aprobar las indicaciones, dosificación/grupo etario, y reacciones adversas.

Que respecto a la información reportada en Inserto/IPP (Prospecto internacional) y declaración sucinta versión del 4 de Diciembre de 2018, allegados en Radicado No. 20201047247 de 03 de Marzo de 2020 (respuesta auto) en los folios 63 al 102 y 104 a 107, respectivamente, esta no se ajusta al concepto emitido en Acta 20 de 2020, en lo que corresponde a la indicación: “Como tratamiento alternativo a la fotocoagulación en la retinopatía diabética proliferativa”. Por tanto, la Sala recomienda negar su aprobación.

En consecuencia, de acuerdo a lo previamente expuesto y el concepto en Acta No. 20 de 2020 numeral 3.4.2.1, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: MODIFICAR la Resolución No. 2018021798 del 23 de Mayo de 2018 que concedió Registro Sanitario número INVIMA 2018M-0007158-R1 a favor NOVARTIS PHARMA AG con domicilio en Suiza, para el producto LUCENTIS ® 10 mg /mL SOLUCION INYECTABLE en la modalidad de Importar y Vender, en el sentido de **APROBAR:**

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de reacciones adversas

Nuevas indicaciones:

Lucentis está indicado para el tratamiento de:



República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2021000843 DE 15 de Enero de 2021
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución número 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

- La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular ("húmeda");
- La disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD);
- Como tratamiento alternativo a la fotocoagulación en la retinopatía diabética proliferativa.
- La disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de vena retiniana (OVR) (oclusión de rama venosa retiniana -ORVR- u oclusión de la vena central de la retina -OVCR-).
- La disfunción visual debida a neovascularización coroidea;
- La disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP);

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Lucentis debe ser administrado por un oftalmólogo cualificado y con experiencia en inyecciones intravítreas.

La dosis recomendada de Lucentis es de 0,5 mg administrados como una única inyección intravítrea. Ello corresponde a un volumen de inyección de 0,05 ml. El intervalo entre dosis inyectadas en un mismo ojo no debe ser inferior a un mes.

Población destinataria general:

Tratamiento de la DMAE neovascular («húmeda»), el EMD, la RDP, el edema macular secundario a OVR, la NVC y la NVC secundaria a MP

El tratamiento se inicia con una inyección al mes hasta que se alcance la máxima agudeza visual o no se observen signos de actividad de la enfermedad.

Posteriormente, los intervalos entre revisiones y entre tratamientos deberá determinarlos el médico y dependerán de la actividad de la enfermedad, evaluada según la agudeza visual o parámetros anatómicos.

El seguimiento de la actividad de la enfermedad puede consistir en exploraciones clínicas, pruebas funcionales o exploraciones con técnicas de diagnóstico por la imagen (como la tomografía de coherencia óptica —TCO— o la angiofluoresceingrafía —AF—).

Si se está tratando a los pacientes según una pauta de prolongación escalonada del intervalo entre tratamientos (o «pauta TAE», del inglés *treat-and-extend regimen*), se puede ampliar dicho intervalo hasta que se observen de nuevo signos de actividad de la enfermedad o de disfunción visual. El intervalo entre tratamientos debe prolongarse dos semanas más cada vez en el caso de la DMAE neovascular y la OVCR, y un mes más cada vez en el caso del EMD y la ORVR. Si vuelve a haber signos de actividad de la enfermedad, se acortará debidamente.

El tratamiento de la disfunción visual debida a NVC se determinará para cada paciente en particular según la actividad de la enfermedad. En el tratamiento de la disfunción visual debida a NVC secundaria a MP, muchos pacientes pueden necesitar solo una o dos inyecciones durante el primer año, mientras que otros pueden requerir tratamientos más frecuentes.

Lucentis y fotocoagulación con láser en el EMD y la ORVR:



República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2021000843 DE 15 de Enero de 2021
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución número 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

Lucentis se ha utilizado junto con la fotocoagulación con láser en ensayos clínicos. Cuando se administra Lucentis el mismo día que la fotocoagulación con láser, debe inyectarse al menos 30 minutos después de esta. Se puede administrar Lucentis a pacientes que hayan sido tratados anteriormente con fotocoagulación con láser.

Poblaciones especiales:

Disfunción renal:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática:

No se ha estudiado la administración de Lucentis en pacientes con disfunción hepática. Aun así, dado que la exposición sistémica es insignificante, no se considera necesario adoptar medidas especiales en esta población.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años):

No se recomienda el uso de Lucentis en los niños y adolescentes porque los datos de seguridad y eficacia en estas subpoblaciones son insuficientes. Se dispone de datos limitados sobre pacientes adolescentes de entre 12 y 17 años con disfunción visual debida a NVC.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años):

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Modo de administración:

Como con todos los medicamentos que se administran por vía parenteral, antes de administrar Lucentis se debe comprobar visualmente que no contiene partículas ni ha sufrido cambios de color.

La inyección debe realizarse en condiciones de asepsia, lo que comprende la antisepsia quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril y un blefarostato estéril (o equivalente). Como medida de precaución, es preciso disponer de material para realizar una paracentesis estéril. Antes de administrar la inyección intravítrea deben considerarse detenidamente los antecedentes personales del paciente en lo relativo a reacciones de hipersensibilidad. Asimismo, antes de la inyección deben aplicarse una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periocular, los párpados y la superficie ocular.

Se debe introducir la aguja de inyección en la cámara vítrea, entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. Posteriormente se inyecta el volumen de 0,05 ml; las ulteriores inyecciones se aplicarán cada vez en un meridiano escleral distinto.

Nuevas reacciones adversas:



República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2021000843 DE 15 de Enero de 2021
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución número 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

Resumen del perfil toxicológico:

Población con DMAE neovascular («húmeda»):

En el conjunto de los tres estudios comparativos de fase III (FVF2598g [MARINA], FVF2587g [ANCHOR] y FVF3192g [PIER]), la población de análisis de la seguridad se componía de 1315 pacientes, con una exposición al Lucentis de 24 meses, de los que 440 recibieron la dosis recomendada de 0,5 mg.

Entre los eventos adversos graves relacionados con el procedimiento de inyección se registraron endoftalmitis, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata por traumatismo yatrógeno.

Otros eventos oculares graves observados en pacientes tratados con Lucentis son la inflamación intraocular y la presión intraocular elevada.

Los eventos adversos que se enumeran a continuación (Tabla 1) sucedieron con una frecuencia mayor (diferencia de 2 o más puntos porcentuales) entre los pacientes que recibieron tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab (Lucentis) que entre los que recibieron el tratamiento de control según los datos agrupados de los tres estudios comparativos de fase III en la DMAE neovascular. Por consiguiente, se han considerado posibles reacciones adversas al medicamento. Los datos de seguridad expuestos a continuación incluyen también todos los eventos adversos que se registraron en los 440 pacientes con DMAE neovascular tratados con la dosis de 0,5 mg de Lucentis y de los que se sospechó que estaban al menos potencialmente relacionados con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

Población con EMD:

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo de un año comparativo con tratamiento simulado (RESOLVE) y en un ensayo de un año comparativo con fotocoagulación con láser (RESTORE), llevados a cabo, respectivamente, en 102 y 235 pacientes con disfunción visual por EMD tratados con ranibizumab. El evento de infección urinaria, incluido en la categoría de «frecuente», cumplía los criterios para ser considerado una de las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1; por lo demás, en los ensayos RESOLVE y RESTORE se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Población con RDP:

La seguridad de Lucentis en pacientes con RDP se estudió durante 24 meses en el Protocolo S, incluidos 191 pacientes tratados con ranibizumab 0,5 mg. Los eventos oculares y no oculares observados fueron consistentes con lo que se esperaría en una población de pacientes diabéticos con RD, o han sido reportados con una frecuencia y gravedad similares a las observadas en los ensayos clínicos previos con Lucentis.

Población con OVR:

Se estudió la seguridad de Lucentis en dos ensayos de 12 meses de duración (BRAVO y CRUISE) llevados a cabo, respectivamente, en 264 y 261 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a edema macular secundario a ORVR y a OVCR, respectivamente. En los ensayos BRAVO y CRUISE se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

República de Colombia

Ministerio de Salud y Protección Social

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2021000843 DE 15 de Enero de 2021

Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución número 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

Población con NVC:

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo clínico de 12 meses de duración (MINERVA) en el que participaron 171 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a NVC. En estos pacientes, el perfil toxicológico concordaba con el observado en anteriores ensayos clínicos de Lucentis.

Población con MP:

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo clínico de 12 meses de duración (RADIANCE) en el que participaron 224 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual por NVC secundaria a MP. En este ensayo se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos:

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se citan según la clasificación de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente.

Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1.

Reacciones adversas en los ensayos clínicos	
Tabla 1 Reacciones adversas en los ensayos clínicos	
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuente	Nasofaringitis
Frecuente	Influenza (gripe), infección del tracto urinario*
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	
Frecuente	Anemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuente	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente	Cefalea
Frecuente	Ictus
Trastornos oculares	
Muy frecuentes	Inflamación intraocular, vitritis, desprendimiento de vítreo, hemorragia retiniana, deterioro visual, dolor ocular, cuerpos flotantes en vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, lagrimeo aumentado, blefaritis, ojo seco, hiperemia ocular, prurito ocular.
Frecuentes	Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, agudeza visual disminuida, hemorragia vítrea, trastorno del vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la cápsula posterior, queratitis punteada, abrasión corneal, exudado proteínico (flare) en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en la zona de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsia, fotofobia, molestia ocular, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival.
Infrecuentes	Ceguera, endoftalmitis, hipopión, hipema, queratopatía, adherencias del iris, depósitos corneales, edema corneal, estrías corneales, dolor en la zona de inyección, irritación de la zona de inyección, sensación anormal en el ojo, irritación palpebral.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuente	Tos
Trastornos gastrointestinales	

República de Colombia

Ministerio de Salud y Protección Social

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2021000843 DE 15 de Enero de 2021

Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución número 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

Frecuente	Náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Frecuentes	Reacciones alérgicas (erupción, urticaria, prurito, eritema)
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
Muy frecuente	Artralgia
Exploraciones complementarias	
Muy frecuente	Presión intraocular aumentada

*Solo se observó en la población con EMD.

En un metaanálisis de los datos de seguridad combinados de ensayos mundiales aleatorizados y con doble enmascaramiento que habían concluido, se observó una mayor incidencia de infecciones o inflamaciones no graves de heridas extraoculares entre los pacientes con EMD que recibieron 0,5 mg de ranibizumab (1,85/100 años-paciente) que entre los del grupo de control (0,27/100 años-paciente). Se desconoce la relación con el ranibizumab.

ARTÍCULO SEGUNDO: NEGAR Inserto, IPP y Declaración sucinta versión del 4 de Diciembre de 2018, conforme al concepto en Acta No. 20 de 2020 numeral 3.4.2.1 de la SEMNNIMB y lo expuesto en la parte considerativa del presente proveído.

ARTÍCULO TERCERO: NOTIFICAR por medios electrónicos la presente resolución al representante legal y/o apoderado del titular, de conformidad con lo previsto en el artículo 4 del Decreto 491 del 28 de marzo de 2020. Advirtiéndole que contra la misma procede únicamente el recurso de reposición que deberá interponerse ante el Director (a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –Invima- dentro de los diez (10) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

ARTÍCULO CUARTO: La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

COMUNÍQUESE, NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Se expide en Bogotá D.C., el 15 de Enero de 2021
Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



DIANA MILENA CALDERON NOREÑA
EL DIRECTOR(A) TÉCNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: scharrism, Técnico: plealr Revisó: fvargasv