



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-18456226-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-18456226-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 IMA SAIC solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada QUERAMUS / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg / ampolla y 100 mg / ampolla; aprobada por Certificado N° 58.448.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS IMA SAIC propietaria de la Especialidad Medicinal denominada QUERAMUS / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg / ampolla y 100 mg / ampolla; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2024-00542743-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-00542796-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.448, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-18456226-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

PROYECTO DE PROSPECTO

QUERAMUS®

BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 MG y 100 MG

POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE

VÍA ENDOVENOSA

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

QUERAMUS® BENDAMUSTINA 25 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina clorhidrato 25 mg (Como Bendamustina clorhidrato monohidrato 26,1 mg),
Manitol 42,5 mg. Ácido clorhídrico y/o Hidróxido de sodio c.s.p. ajustar pH 2,5 – 3,5.

QUERAMUS® BENDAMUSTINA 100 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina clorhidrato 100 mg (Como Bendamustina clorhidrato monohidrato 104,6
mg), Manitol 170 mg. Ácido clorhídrico y/o Hidróxido de sodio c.s.p. ajustar pH 2,5 – 3,5.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásico, Alquilante.

Clasificación ATC: L01AA09

INDICACIONES

-Bendamustina está indicada en el tratamiento de primera línea para *leucemia linfoide crónica* (estadio de Binet B o C) en pacientes para los cuales no es apropiada una quimioterapia combinada con fludarabina.

-Está indicada como monoterapia para el tratamiento de pacientes con *linfoma No-Hodgkin* de células B indolente con progresión durante o en un lapso de seis meses de tratamiento con rituximab o en un régimen que incluía a rituximab.

-Bendamustina está indicada como tratamiento de primera línea en pacientes con Mieloma múltiple (Durie-Salmon estadio II con progresión o estadio III) en combinación con Prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos para transporte autólogo de células madres y que presentan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el tratamiento a base de Talidomida o Bortezomib.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Bendamustina clorhidrato es un agente alquilante antineoplásico con una actividad exclusiva. La acción antineoplásica y citotóxica de Bendamustina se basa esencialmente en una unión cruzada de las cadenas únicas y dobles del ADN por alquilación. De esta manera se alteran las funciones de la matriz de ADN y los mecanismos de síntesis y reparación de ADN.

La acción antineoplásica de Clorhidrato de bendamustina se pudo comprobar en varios estudios *in Vitro* en distintas líneas tumorales humanas (carcinoma de mama, carcinoma de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, carcinoma de ovario y distintas leucemias), así como en distintos modelos tumorales experimentales *in vivo* de ratón, rata y ser humano (melanoma, carcinoma de mama, sarcoma, linfoma, leucemia y carcinoma de pulmón de células pequeñas).

Farmacocinética

Distribución

El tiempo de vida media $t_{1/2}$ después de 30 minutos de infusión endovenosa de 120 mg/m² área de superficie corporal a 12 sujetos fue de 28,2 minutos. Después de una infusión endovenosa 30 minutos, el volumen central de distribución fue de 19,3 L. Bajo condiciones de estado estacionario, después de un bolo de inyección endovenosa, el volumen de distribución fue de 15,8 – 20,5 L.

Más del 95% de la sustancia se encuentra ligada a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina).

Metabolismo

El clearance de Bendamustina se realiza principalmente a través de la hidrólisis a monohidroxi- y dihidroxi-bendamustina. La formación de N-desmetil-bendamustina y gamma-hidroxi-bendamustina por el metabolismo hepático involucra a la isoenzima 1A2 del citocromo P450 (CYP). Otra ruta importante del metabolismo de Bendamustina involucra la conjugación con glutatión.

Bendamustina no inhibe las enzimas CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 o CYP 3A4 *In-vitro*.

Excreción

La media de clearance total después de una infusión endovenosa de 30 minutos de 120 mg/m² de área de superficie corporal en 12 sujetos fue de 639,4 mL/minuto. Alrededor del 20% de la dosis administrada fue recuperada en orina en 24 hs. Cantidades excretadas en orina fueron en el siguiente orden: monohidroxi-bendamustina > bendamustina > dihidroxi-bendamustina > metabolito oxidado > N-desmetil bendamustina. Principalmente los metabolitos polares son eliminados en la bilis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se observó diferencia significativa en pacientes con un clearance de creatinina > 10 mL/min, incluyendo pacientes con diálisis obligatoria con respecto a $C_{máx}$, $t_{máx}$, AUC, $t_{1/2}$, volumen de distribución y clearance en comparación a pacientes con función hepática y renal normal.

Insuficiencia hepática

En pacientes con afección tumoral del hígado del 30% - 70% y función hepática leve (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dL) el comportamiento farmacocinético no se encontraba alterado. No se observó diferencia significativa en los pacientes con función renal y hepática normal con respecto a $C_{m\acute{a}x}$, $t_{m\acute{a}x}$, ABC, $t_{1/2}$, volumen de distribución y clearance. ABC y el clearance total de Bendamustina se correlacionan inversamente con la bilirrubina sérica.

Pacientes mayores

La exposición a la Bendamustina (medida por ABC y $C_{m\acute{a}x}$) ha sido estudiada en pacientes hasta los 84 años de edad. El aumento de la edad no influye en la farmacocinética de Bendamustina.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para infusión intravenosa durante 30 – 60 minutos.

La infusión debe ser administrada bajo la supervisión de un profesional calificado y experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos.

Deficiencia en la función de la médula ósea está relacionada con toxicidad hematológica inducida por la quimioterapia. El tratamiento no debe comenzarse si los valores de leucocitos y/o plaquetas disminuyen a < 3.000/ μ l o 75.000/ μ l, respectivamente.

Monoterapia para leucemia linfocítica crónica (LCC)

La dosis recomendada es 100 mg/m² administrada en los días 1 y 2 cada 4 semanas.

Monoterapia para Linfomas de No-Hodgking (LNH) indolentes refractarios al rituximab

La dosis recomendada es 120 mg/m² administrada en los días 1 y 2 cada 3 semanas.

Mieloma múltiple

La dosis recomendada es de 120-150 mg/m² en los días 1 y 2, acompañados de Prednisona 60 mg/m² I.V. o por vía oral los días 1 a 4 cada 4 semanas.

El tratamiento se debe interrumpir o retrasar si el recuento de glóbulos blancos (leucocitos) es < 3.000/ μ l y/o el de plaquetas es < 75.000/ μ l. Se podrá reanudar el tratamiento cuando el recuento de leucocitos haya aumentado a > 4.000/ μ l y el de plaquetas a > 100.000/ μ l.

El nadir de leucocitos y plaquetas es alcanzado luego de 14 - 20 días con recuperación luego de 3 – 5 semanas. Durante los intervalos libres de la terapia se recomienda un monitoreo estricto del conteo sanguíneo.

En caso de toxicidad no hematológica, las reducciones de dosis deben estar basadas en los peores grados de toxicidad en los ciclos anteriores. Una reducción de dosis del 50 % es recomendada en caso de toxicidad de grado 3. Una interrupción del tratamiento es recomendada en caso de toxicidad grado 4.

Si un paciente requiere una modificación de dosis, la dosis reducida calculada de forma individual puede ser administrada en los días 1 y 2 del ciclo del tratamiento.

Función hepática limitada

En base a los datos farmacocinéticos no es necesario ajustar la dosis en pacientes con daño leve en la función hepática (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dL). Un 30% de reducción en

la dosis es recomendado en pacientes con daño hepático moderado (bilirrubina sérica 1,2 – 3,0 mg/dL).

Para pacientes con insuficiencia hepática severa (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dL) no existen datos.

Insuficiencia renal

En base a los datos farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina > 10 mL/min. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa es limitada.

Pacientes pediátricos

No hay experiencia en niños y adolescentes con Bendamustina.

Pacientes mayores

No hay evidencia de la necesidad de ajustes de dosis en pacientes mayores.

Preparación para Administración Intravenosa

Reconstituir asépticamente cada vial de QUERAMUS® (BENDAMUSTINA) inmediatamente luego de abrir el vial como se indica a continuación:

- Vial de QUERAMUS® BENDAMUSTINA 25 mg Inyectable liofilizado: agregar 10 mL de Agua para inyectables estéril.

- Vial de QUERAMUS® BENDAMUSTINA 100 mg Inyectable liofilizado: agregar 40 mL de Agua para inyectables estéril.

Agitar bien para obtener una solución clara, incolora a levemente amarillenta, con una concentración de 2,5 mg/mL de Bendamustina clorhidrato. El polvo liofilizado debe disolverse completamente. Si se observa material particulado, el producto reconstituido no debe ser usado.

Inmediatamente después de obtener la solución reconstituida, diluir el total de la dosis recomendada con Cloruro de Sodio para inyección 0,9% (solución salina normal) hasta conseguir un volumen final de 500 mL.

Luego de la reconstitución y dilución, la solución es química y físicamente estable durante 3,5 horas a 25°C y 2 días a temperatura entre 2°C y 8°C en bolsas de polietileno. Desde un punto de vista microbiológico, la preparación lista para usar debe usarse de inmediato.

La solución debe ser administrada vía infusión intravenosa durante 30 – 60 minutos.

Los frascos son para uso único.

Utilizar **Agua para inyectables estéril** para la reconstitución y luego para la dilución **Cloruro de Sodio para inyección 0,9%** como se indica anteriormente.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para material particulado y decoloración antes de la administración siempre que la solución y envase lo permitan. Cualquier solución no utilizada debe desecharse de acuerdo a los procedimientos institucionales para antineoplásicos.

CONTRAINDICACIONES

Bendamustina está contraindicado:

- En pacientes con conocida hipersensibilidad a la Bendamustina o manitol (por ejemplo, reacciones anafilácticas o anafilactoides).
- Durante la lactancia.
- En caso de disfunción hepática severa (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dL).
- En caso de ictericia.
- En caso de supresión severa de la médula ósea y alteraciones severas del recuento sanguíneo (valores de leucocitos y/o plaquetas menores a 3.000/ μ L o 75.000/ μ L, respectivamente).
- En pacientes que hayan sufrido una cirugía menos de 30 días antes del inicio del tratamiento.
- En caso de infecciones, especialmente acompañados de leucocitopenia.
- En pacientes a los que se les haya administrado la vacuna de la fiebre amarilla.

ADVERTENCIAS

Toxicidad Embrío-fetal

Bendamustina puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. Dosis únicas intraperitoneales de Bendamustina en ratas y ratones administradas durante la organogénesis causaron aumento de las resorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales y disminución del peso fetal.

Mujeres en edad fértil /anticoncepción

Mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos tanto antes como durante la terapia con Bendamustina.

Lactancia

Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana y debido a la posibilidad de reacciones adversas en lactantes y a la tumorigenicidad mostrada por Bendamustina en los estudios en animales, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia.

Administración en varones

Se debe advertir a los hombres, no procrear mientras estén recibiendo tratamiento con Bendamustina y durante los seis meses posteriores a la interrupción del mismo. Antes de comenzar el tratamiento, se debe aconsejar al paciente sobre la conservación de esperma, dada la posibilidad de infertilidad irreversible ocasionada por la terapia con Bendamustina.

Efecto sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

No se realizaron estudios sobre los efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas. Aunque durante el tratamiento con Bendamustina fue reportada ataxia, neuropatía periférica y somnolencia. Los pacientes deben ser advertidos de que si ellos experimentan esos síntomas deben evitar conducir y usar máquinas.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos

No se realizaron estudios de interacción *in-vivo*.

Cuando Bendamustina se combina con agentes mielosupresores, el efecto de Bendamustina y/o los productos coadministrados sobre la médula ósea puede ser potenciado. Cualquier tratamiento que reduzca el estado funcional del paciente o

disminuya la función de la médula ósea puede incrementar la toxicidad de la Bendamustina.

La combinación de Bendamustina con ciclosporina o tacrolimus puede resultar en una inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

Los agentes citostáticos pueden reducir la formación de anticuerpos luego de la vacunación con virus vivos e incrementar el riesgo de infección, pudiendo conducir a un resultado fatal. El riesgo es incrementado en sujetos que ya tienen inmunosupresión debido a su enfermedad subyacente.

El metabolismo de Bendamustina involucra al citocromo P450 (CYP) 1A2 isoenzima (ver "FARMACOCINÉTICA"). De esta manera, existe una potencial interacción con inhibidores del CYP1A2, como fluvoxamina, ciprofloxacina, aciclovir y cimetidina.

Mielosupresión

Los pacientes tratados con Bendamustina pueden experimentar mielosupresión. En caso de presentarse una mielosupresión relacionada con el tratamiento, se debe realizar, al menos, un monitoreo semanal de leucocitos, plaquetas, hemoglobina y neutrófilos. Antes de comenzar el próximo ciclo del tratamiento, los próximos parámetros son recomendados: leucocitos > 4.000/ μ L; plaquetas > 10.000/ μ L, respectivamente.

Infecciones

Se han producido infecciones graves y mortales con Bendamustina clorhidrato, incluyendo infecciones bacterianas (sepsis, neumonía) y oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ), virus varicela zoster (VVZ) y citomegalovirus (CMV). Se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluidos casos con resultado de muerte, tras el uso de Bendamustina, principalmente en combinación con rituximab u obinutuzumab. El tratamiento con Bendamustina clorhidrato puede causar linfocitopenia prolongada (< 600/ μ L) y recuentos bajos de células T CD4 positivas (células T colaboradoras) (< 200/ μ L) durante al menos 7-9 meses después de la finalización del tratamiento. La linfocitopenia y la depleción de las células T CD4 positivas son más pronunciadas cuando la Bendamustina se combina con rituximab.

Los pacientes que presentan linfopenia y recuentos bajos de células T CD4 positivas tras el tratamiento con Bendamustina clorhidrato son más susceptibles a las infecciones (oportunistas). En caso de una disminución del recuento de células T CD4 positivas (< 200/ μ L) se debe considerar una profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ). A lo largo del tratamiento, todos los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas respiratorios. Se debe advertir a los pacientes que comuniquen lo antes posible nuevos signos de infección, incluso fiebre o síntomas respiratorios. Se debe considerar la interrupción de la Bendamustina clorhidrato si hay signos de infecciones (oportunistas).

Tenga en cuenta la LMP en el diagnóstico diferencial en el caso de pacientes que presenten signos o síntomas nuevos neurológicos, cognitivos o conductuales, o un empeoramiento de estos. Si se sospecha que puede tratarse de LMP, deberán realizarse las evaluaciones de diagnóstico adecuadas y se interrumpirá el tratamiento hasta haber excluido la LMP.

Reacciones cutáneas

Distintas reacciones cutáneas han sido reportadas. Estos eventos incluyeron sarpullidos, reacciones cutáneas tóxicas y exantema bulloso. Algunos eventos ocurrieron cuando

Bendamustina fue usada en combinación con otras terapias antineoplásicas, por lo que la relación precisa es incierta. Eventualmente las reacciones cutáneas, estas pueden ser progresivas e incrementar su severidad con la continuidad del tratamiento. Si las reacciones cutáneas son progresivas, Bendamustina debe ser discontinuada. Para reacciones cutáneas severas, donde se sospecha una relación con bendamustina, el tratamiento debe ser discontinuado.

Pacientes con cardiopatías

Bajo el tratamiento con Clorhidrato de bendamustina, se debe controlar estrictamente la concentración de potasio en sangre; con $K^+ < 3,5$ meq/L, se deben suministrar suplementos de potasio y realizar mediciones de ECG.

Náuseas y vómitos

Un antiemético puede ser usado para el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos.

Síndrome de lisis tumoral

Ha sido reportado Síndrome de lisis tumoral asociado con el tratamiento con Bendamustina en estudios clínicos. El comienzo suele ocurrir dentro de las 48 horas de la primera dosis de Bendamustina y, sin intervención, puede llevar a una falla renal aguda y muerte. Las medidas preventivas incluyen una conservación de la volemia adecuada y un monitoreo de la química de la sangre particularmente de los niveles de potasio y ácido úrico. El uso de allopurinol puede considerarse durante la primera y segunda semana de terapia con Bendamustina pero no necesariamente como medida estándar. De todas maneras, se han conocido casos de Síndrome de Stevens-Johnson y de Necrólisis Epidérmica Tóxica reportados cuando Bendamustina y allopurinol fueron administrados simultáneamente.

Anafilaxis y reacciones de infusión

Con frecuencia aparecieron reacciones a la infusión de Bendamustina en los estudios clínicos publicados. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, prurito y sarpullidos. En caso aislados se produjeron reacciones anafilácticas y anafilactoides graves, especialmente en los segundos ciclos de terapia y los subsecuentes. Debe monitorearse clínicamente y discontinuar la droga ante reacciones severas. Se debe consultar a los pacientes por síntomas que sugieran reacciones a la infusión luego de su primer ciclo terapéutico.

Deben considerarse medidas para prevenir reacciones severas, incluyendo antihistamínicos, antipiréticos y corticoides en ciclos posteriores en pacientes que han experimentado reacciones a la infusión de Grado 1 o 2 en los ciclos previos.

Los pacientes que experimentaron reacciones alérgicas iguales o mayores a grado 3 no deben volver a ser expuestos a Bendamustina.

Hepatotoxicidad

Casos serios y fatales de daño hepático fueron reportados con Bendamustina. Terapia combinada, enfermedad progresiva o reactivación de la Hepatitis B fueron factores de confusión en algunos pacientes. La mayoría de los casos fueron reportados durante los primeros tres meses de iniciada la terapia. Deben efectuarse análisis de control del funcionamiento hepático previamente y durante el tratamiento con Bendamustina,

Anticoncepción

Bendamustina es teratogénica y mutagénica. Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento. Los pacientes varones no deberán procrear durante el tratamiento y

hasta 6 meses después. Cómo es posible una infertilidad irreversible deberán ser aconsejados, previo al tratamiento, respecto a la conservación del espermatozoides.

Extravasación

Interrumpir de inmediato si ocurre una extravasación de la inyección. La aguja deberá ser extraída luego de una breve aspiración. Luego el área afectada del tejido debe ser enfriada y el brazo elevado. Medidas adicionales como la administración de corticoides no muestran un claro beneficio.

Cáncer de piel no melanoma

En estudios clínicos, se ha observado un aumento del riesgo de padecer cánceres de piel no melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas) en pacientes sometidos a tratamientos que incluían la Bendamustina. Se recomienda realizar un examen cutáneo periódico a todos los pacientes, en especial a aquellos con factores de riesgo para padecer cáncer de piel.

Este producto no cuenta con el estudio completo para asegurar que esté libre de gluten. Se aconseja precaución en los pacientes con intolerancia al gluten.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia en el tratamiento con Bendamustina son las reacciones hematológicas (leucopenia y trombocitopenia), toxicidad dermatológica (reacciones alérgicas), fiebre y síntomas gastrointestinales (náuseas y vómitos).

La tabla a continuación refleja los datos obtenidos con Bendamustina en estudios clínicos publicados.

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes tratados con bendamustina.

Clasificación de órganos y sistemas MedDRA	Muy frecuentes 1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Muy raras <1/10.000	Desconocida (no pueden ser estimadas con los datos disponibles)
Infecciones	Infección sin especificar incluyendo Infección oportunista (e.j. Herpes zoster, citomegalovirus, hepatitis B)		Neumonía por Pneumocystis jirovecii	Sepsis	Neumonía primaria atípica	
Neoplasmas benignos, malignos inespecíficos		Síndrome de lisis tumoral	Síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda			
Sistema linfático y sangre	Leucopenia sin especificar*, trombocitopenia, linfopenia	Hemorragia, anemia y neutropenia	Pancitopenia	Insuficiencia de médula ósea	Hemólisis	
Sistema inmune		Hipersensibilidad sin especificar		Reacción anafiláctica y anafilactoide.	Shock anafiláctico	
Sistema nervioso	Dolor de cabeza	Insomnio, mareos		Somnolencia, afonía	Disguesia, parestesia, neuropatía sensorial periférica, síndrome	

					anticolinérgico, desórdenes neurológicos, ataxia y encefalitis	
Desórdenes cardíacos		Disfunción cardíaca, como palpitaciones, angina pectoris, arritmias	Derrame pericárdico, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca		Taquicardia	Fibrilación auricular
Desórdenes vasculares		Hipotensión, hipertensión		Falla aguda circulatoria	Flebitis	
Desórdenes respiratorios		Disfunción pulmonar			Fibrosis pulmonar	Neumonitis, hemorragia pulmonar alveolar
Desórdenes gástricos	Náuseas, vómitos	Diarrea, constipación, estomatitis			Esofagitis hemorrágica, hemorragia gastrointestinal	
Desórdenes en piel y anexos		Alopecia, trastornos cutáneos sin especificar *, urticaria		Eritema, dermatitis, prurito, rash maculopapular, hiperhidrosis		Síndrome de Stevens – Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés)
Sistema reproductivo		Amenorrea			Infertilidad	
Desórdenes hepatobiliares						Falla hepática
Desórdenes generales	Infamación de mucosa, fatiga, pirexia	Dolor, escalofríos, deshidratación, anorexia			Falla multiorgánica	
Valores laboratorio	Disminución de hemoglobina, aumento de creatinina y urea	Aumento de AST, ALT, fosfatasa alcalina y bilirrubina. Hipopotasemia				

(* = terapia combinada con rituximab)

El riesgo de síndrome mielodisplásico y leucemias mieloides agudas está aumentado en pacientes tratados con agentes alquilantes (incluyendo Bendamustina). La neoplasia maligna secundaria puede desarrollarse varios años después de la interrupción de la quimioterapia.

SOBREDOSIS

Después de una única aplicación por infusión de 30 minutos de Bendamustina una vez cada 3 semanas la dosis máxima tolerada (MTD) fue de 280 mg/m². Ocurrieron eventos cardíacos CTC grado 2, compatibles con alteraciones isquémicas del ECG, los cuales fueron considerados como limitantes de la dosis.

En el estudio posterior con una infusión de 30 minutos de Bendamustina en los días 1 y 2 cada 3 semanas, la MTD fue 180 mg/m². La toxicidad limitante de dosis fue trombocitopenia grado 4. La toxicidad cardíaca no fue limitante de la dosis en este esquema.

Contraindicaciones

No se encuentra a disposición antídoto específico. Como contramedidas eficaces para el tratamiento de los efectos hematológicos, se pueden realizar trasplante de médula ósea y transfusiones (plaquetas, concentrado de eritrocitos) o se pueden administrar factores hematológicos de crecimiento.

Bendamustina y sus metabolitos son dializables en pequeña escala.

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 Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
- Hospital Juan A. Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655
- Optativamente otros centros de intoxicaciones

MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Al igual que con otros agentes anticancerígenos potencialmente tóxicos, debe tenerse cuidado en el manejo y preparación de las soluciones preparadas a partir de Bendamustina. Se debe evitar la inhalación y el contacto con la piel y mucosas. El uso de guantes y gafas de seguridad se recomienda para evitar la exposición en caso de rotura del vial o derrame accidental.

Si una solución de Bendamustina entra en contacto con la piel, lavar la piel inmediatamente y abundantemente con agua y jabón. Si Bendamustina entra en contacto con los ojos debe lavarse con solución fisiológica.

Deben considerarse los procedimientos para la manipulación y eliminación de los fármacos contra el cáncer establecidos en normativas nacionales.

El personal embarazado debe ser excluido del manejo de citostáticos.

PRESENTACIÓN

-Estuche conteniendo 1 frasco ampolla color ámbar, monodosis, de QUERAMUS® (BENDAMUSTINA 25 mg) acompañado de 1 prospecto.

-Estuche conteniendo 1 frasco ampolla color ámbar, monodosis, de QUERAMUS® (BENDAMUSTINA 100 mg) acompañado de 1 prospecto.

CONSERVACIÓN

El frasco ampolla sin abrir debe ser conservado hasta 30°C y en el envase original para preservarlo de la luz.

“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”.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

**ESTA ESPECIALIDAD MEDICINAL SE ENCUENTRA BAJO PLAN DE GESTIÓN DE
RIESGO (PGR)**

**Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 58.448**

Elaborado por:

Laboratorios IMA S.A.I.C.

Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. N° 12.674

Fecha de la última revisión: xx/xxxx





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-18456226 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.03 07:25:05 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.03 07:25:06 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

QUERAMUS®

BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 MG y 100 MG

POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE

VÍA ENDOVENOSA

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lea atentamente todo este prospecto antes de empezar a utilizar este medicamento dado que contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene más preguntas, consulte a su médico.
- Este medicamento fue prescrito para usted solamente. No lo comparta con otros. Puede ser perjudicial para ellos, incluso si los síntomas de enfermedad son los mismos.
- Si aparecen efectos secundarios, consulte a su médico. Esto incluye cualquier efecto secundario posible que no aparezca en el listado de este prospecto.

Que contiene este prospecto:

1. QUÉ ES QUERAMUS® (BENDAMUSTINA) Y PARA QUÉ ES UTILIZADO.
2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE UTILIZAR QUERAMUS® (BENDAMUSTINA).
3. CÓMO UTILIZAR QUERAMUS® (BENDAMUSTINA).
4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS.
5. CÓMO CONSERVAR QUERAMUS® (BENDAMUSTINA).
6. CONTENIDO DEL EMPAQUE Y OTRA INFORMACIÓN.

1. QUÉ ES QUERAMUS® (BENDAMUSTINA) Y PARA QUÉ ES UTILIZADO

QUERAMUS® (BENDAMUSTINA) contiene la sustancia activa Bendamustina clorhidrato, que se utiliza para el tratamiento de determinados tipos de cáncer (es un medicamento citotóxico).

QUERAMUS® (BENDAMUSTINA) se utiliza solo (monoterapia) o combinado con otros medicamentos para el tratamiento de los siguientes tipos de cáncer:

- Leucemia linfocítica crónica (LLC) en casos donde la quimioterapia combinada con fludarabina es tóxica para usted.
- Linfoma de No-Hodgkin (LNH) que no haya respondido o solo en parte al tratamiento previo con rituximab.
- Mieloma múltiple, en casos donde el tratamiento con talidomida o bortezomib no apropiado para usted.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE UTILIZAR QUERAMUS® (BENDAMUSTINA)

No use QUERAMUS® (BENDAMUSTINA)

- Si es alérgico (hipersensible) al principio activo Bendamustina clorhidrato o a cualquiera de los demás componentes de QUERAMUS® (BENDAMUSTINA);
- Durante la lactancia;
- Si padece una disfunción hepática grave (lesión de las células funcionales del hígado);
- Si presenta una coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, causada por problemas del hígado o en la sangre (ictericia);
- Si presenta un trastorno grave de la función medular (depresión de la médula ósea) y alteraciones graves del número de los glóbulos blancos y de las plaquetas en la sangre (glóbulos blancos < 3.000/μL o plaquetas < 75.000/μL);
- Si se ha sometido a una intervención quirúrgica importante en los 30 días anteriores del inicio del tratamiento;
- Si ha tenido alguna infección, especialmente si se ha acompañado de una reducción del número de los glóbulos blancos (leucopenia).
- En combinación con vacuna de la fiebre amarilla.

Cuidados y precauciones

Tenga especial cuidado con QUERAMUS® (BENDAMUSTINA). Informe a su médico en caso de:

- Reducción de la capacidad de su médula ósea para sustituir las células sanguíneas. Debe medirse el número de los glóbulos blancos y de las plaquetas en la sangre antes de empezar el tratamiento con QUERAMUS® (BENDAMUSTINA), antes de cada inicio de ciclo de tratamiento y en los intervalos entre los ciclos.
- Infecciones. Si presenta signos de infección, como fiebre o síntomas pulmonares, debe ponerse en contacto con su médico.
- Reacciones en la piel durante el tratamiento con QUERAMUS® (BENDAMUSTINA). Las reacciones pueden incrementar en intensidad.
- Enfermedad del corazón (por ej., ataque cardíaco, dolor torácico, trastornos graves del ritmo cardíaco).
- Dolor en un costado o si observa sangre en la orina o que orina menos. Si su enfermedad es muy grave, es posible que su organismo no pueda eliminar todos los productos de desecho de las células cancerosas que se están muriendo. Esto se denomina síndrome de lisis tumoral y puede producir una falla de su riñón y problemas cardíacos en las 48 horas siguientes a la administración de la primera dosis de QUERAMUS® (BENDAMUSTINA). Su médico será consciente de ello y le dará otros medicamentos para evitar que esto ocurra.

- Reacciones alérgicas o de hipersensibilidad graves, debe prestar atención a las reacciones a la perfusión tras su primer ciclo de tratamiento.
- Toxicidad hepática, insuficiencia hepática, enfermedad hepática progresiva o reactivación de Hepatitis B, especialmente en los tres primeros meses de la terapia. Efectuar análisis periódicos del funcionamiento del hígado previo y durante el tratamiento.

Se recomienda a los varones tratados con QUERAMUS® (BENDAMUSTINA) que no procreen durante el tratamiento ni en los 6 meses siguientes. Antes de empezar el tratamiento debe asesorarse sobre la conservación de esperma, porque cabe la posibilidad de que le produzca una esterilidad permanente.

Si de forma no intencional se inyecta el producto en el tejido que rodea los vasos sanguíneos (inyección extravasal), se deberá detener la perfusión de inmediato. Se retirará la aguja tras una breve aspiración. A continuación, se enfriará la zona de tejido afectada. Se elevará el brazo. No está claro que el uso de tratamientos adicionales (como los corticosteroides) sea beneficioso.

Este producto no cuenta con el estudio completo para asegurar que esté libre de gluten. Se aconseja precaución en los pacientes con intolerancia al gluten.

Otros medicamentos y QUERAMUS® (BENDAMUSTINA)

Por favor, informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Si se utiliza QUERAMUS® (BENDAMUSTINA) en combinación con medicamentos que inhiben la formación de sangre en la médula ósea, se puede intensificar el efecto sobre la médula.

Si se utiliza QUERAMUS® (BENDAMUSTINA) en combinación con medicamentos que alteran su respuesta inmune, se puede intensificar este efecto.

Los citostáticos pueden reducir la eficacia de las vacunas de virus vivos. Además, los citostáticos aumentan del riesgo de infección tras la vacunación con vacunas de virus vivos (p. ej., vacunación viral).

Embarazo y lactancia

QUERAMUS® (BENDAMUSTINA) puede causar daño al feto cuando se administra a mujeres embarazadas y no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el médico lo considere claramente necesario. Si recibe este tratamiento, deberá pedir a un médico que le explique el riesgo de posibles efectos adversos del tratamiento para el feto. Se recomienda la consulta genética.

Si es usted una mujer en edad fértil, tiene que utilizar medidas anticonceptivas eficaces antes y durante el tratamiento con QUERAMUS® (BENDAMUSTINA). Si queda embarazada durante el tratamiento con QUERAMUS® (BENDAMUSTINA), deberá informar inmediatamente a su médico.

Si es usted varón, no deberá procrear durante el tratamiento con QUERAMUS® (BENDAMUSTINA) y hasta 6 meses después del mismo. Existe el riesgo de que el tratamiento con QUERAMUS® (BENDAMUSTINA) produzca esterilidad; es posible que

quiera buscar asesoramiento sobre la conservación de espermatozoides antes de empezar el tratamiento.

QUERAMUS® (BENDAMUSTINA) no debe administrarse durante la lactancia. Si necesita tratamiento con QUERAMUS® (BENDAMUSTINA) durante la lactancia, deberá suspenderla.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No conduzca ni utilice máquinas si usted experimenta efectos adversos tales como mareo o falta de coordinación.

3. CÓMO UTILIZAR QUERAMUS® (BENDAMUSTINA)

QUERAMUS® (BENDAMUSTINA) se administra en una vena durante 30 a 60 minutos en diversas dosis, ya sea solo (monoterapia) o combinado con otros medicamentos.

No podrá empezar el tratamiento si su cifra de glóbulos blancos (leucocitos) es inferior a 3.000 células/ μ L o si la cifra de plaquetas es menor de 75.000 células/ μ L. Su médico le medirá estos valores periódicamente.

Leucemia linfoide crónica

Bendamustina 100 mg por metro cuadrado del área de la superficie corporal (basado en su altura y peso) en los días 1+2.
Repita el ciclo después de 4 semanas hasta 6 veces.

Linfoma No-Hodgkin

Bendamustina 120 mg por metro cuadrado del área de superficie corporal (basado en altura y peso) en los días 1 + 2.
Repita el ciclo después de 3 semanas hasta 6 veces.

Mieloma múltiple

Bendamustina 120 - 150 mg por metro cuadrado del área de superficie de corporal (basado en su altura y peso) en los días 1 + 2.
Prednisona 60 mg por metro cuadrado del área de superficie corporal (basado en altura y peso) vía oral o inyectable en los días 1 – 4.
Repita el ciclo luego de 4 semanas al menos 3 veces.
El tratamiento deberá interrumpirse si los valores de los glóbulos blancos (leucocitos) y/o plaquetas caen a $< 3,000/\mu$ L o $< 75,000/\mu$ L, respectivamente. El tratamiento puede ser continuado luego de que los valores de glóbulos blancos aumenten a $> 4,000/\mu$ L y los valores de plaquetas a $> 100,000/\mu$ L.

Daño de la función hepática o renal

Dependiendo del grado de daño en la función hepática puede ser necesario ajustar su dosis (alrededor de un 30% en caso de una disfunción hepática moderada). No es necesario ajustes de dosis en el caso de daño de la función renal. Su médico decidirá si es necesario un ajuste de dosis.

Cómo se administra

QUERAMUS® (BENDAMUSTINA) sólo puede ser administrado por médicos con experiencia en el tratamiento de tumores. Su médico le administrará la dosis exacta de QUERAMUS® (BENDAMUSTINA) y tomará las precauciones necesarias.

Su médico le administrará la solución para perfusión tras su correcta preparación. La solución se administra en una vena como una perfusión breve durante 30 a 60 minutos.

Duración del tratamiento

No se ha definido una duración concreta del tratamiento con QUERAMUS® (BENDAMUSTINA). La duración del tratamiento depende de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento.

Si le preocupa algo o tiene alguna duda sobre el tratamiento con QUERAMUS® (BENDAMUSTINA), hable con su médico.

Si olvidó usar QUERAMUS® (BENDAMUSTINA)

Si olvida una dosis de QUERAMUS® (BENDAMUSTINA), normalmente su médico proseguirá con la pauta posológica normal.

Si interrumpe el tratamiento con QUERAMUS® (BENDAMUSTINA)

Su médico decidirá si se debe interrumpir el tratamiento o utilizar otra preparación diferente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Como todos los medicamentos, éste puede causarle efectos secundarios, aunque no todos los tengan.

Consulte a su médico si nota cualquiera de los siguientes efectos secundarios:

Efectos secundarios muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Reducción de la cifra de glóbulos blancos (leucopenia)
- Reducción del pigmento rojo de la sangre (hemoglobina)
- Reducción de la cifra de plaquetas (trombocitopenia)
- Infecciones
- Náuseas
- Vómitos
- Inflamación de las mucosas
- Aumento de la concentración sanguínea de creatinina
- Aumento de la concentración sanguínea de urea
- Fiebre
- Fatiga
- Dolor de cabeza

Efectos secundarios frecuentes (pueden afectar hasta 1 cada 10 personas)

- Sangrado (hemorragia)
- Alteración del metabolismo causado por células cancerosas muriendo, que liberan su contenido al torrente circulatorio
- Disminución de los glóbulos rojos, que puede poner pálida la piel y causar debilidad o dificultad para respirar (anemia)
- Reducción de la cifra de neutrófilos (neutropenia)
- Reacciones de hipersensibilidad, como inflamación alérgica de la piel (dermatitis) o urticaria
- Elevación de las enzimas hepáticas AST/ALT
- Aumento de la enzima fosfatasa alcalina
- Aumento del pigmento de la bilis
- Bajada del nivel de potasio sanguíneo
- Alteración de la función (disfunción) cardíaca
- Alteración del ritmo cardíaco (arritmia)
- Elevación o descenso de la presión arterial (hipotensión o hipertensión)
- Alteración de la función pulmonar
- Diarrea
- Estreñimiento
- Úlceras en la boca (estomatitis)
- Pérdida de apetito
- Caída del cabello
- Alteraciones cutáneas
- Ausencia del periodo (amenorrea)
- Dolor
- Insomnio
- Mareos
- Escalofríos
- Deshidratación

Efectos secundarios poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Acumulación de líquido en la bolsa que envuelve el corazón (escape de líquido en el espacio pericárdico)

Efectos secundarios raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- Infección de la sangre (sepsis)
- Reacciones alérgicas y de hipersensibilidad graves (reacciones anafilácticas)
- Signos similares a las reacciones anafilácticas (reacciones anafilactoides)
- Somnolencia
- Pérdida de voz (afonía)
- Insuficiencia circulatoria aguda
- Enrojecimiento de la piel (eritema)
- Inflamación de la piel (dermatitis)
- Picor (prurito)
- Erupción cutánea (exantema maculoso)
- Sudación excesiva (hiperhidrosis)

- Aumento de la frecuencia cardiaca (taquicardia)
- Ataque cardiaco, dolor torácico (infarto de miocardio)
- Insuficiencia cardiaca

Efectos secundarios muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10000 personas)

- Inflamación atípica primaria de los pulmones (neumonía)
- Destrucción de glóbulos rojos de la sangre
- Rápido descenso de la presión arterial, en ocasiones con reacciones o erupciones cutáneas (shock anafiláctico)
- Alteración del sentido del gusto
- Alteración de la sensibilidad (parestesias)
- Malestar y dolor en las extremidades (neuropatía periférica)
- Enfermedades del sistema nervioso (síndrome anticolinérgico)
- Trastornos neurológicos
- Falta de coordinación (ataxia)
- Inflamación del cerebro (encefalitis)
- Inflamación de las venas (flebitis)
- Formación de tejido en los pulmones (fibrosis de los pulmones)
- Inflamación hemorrágica de la garganta (esofagitis hemorrágica)
- Hemorragia gástrica o intestinal
- Infertilidad
- Falla multiorgánica
- Fibrilación auricular

Se han reportado tumores secundarios (síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda (LMA), carcinoma bronquial) durante el tratamiento con Bendamustina clorhidrato. No se pudo determinar si está relacionado con el uso de Bendamustina clorhidrato.

Se han reportado un número muy pequeño de casos con reacciones severas en la piel (Síndrome de Stevens-Johnson y Necrosis Epidérmica Tóxica). La relación con la Bendamustina clorhidrato no es clara.

Si usted tiene cualquier efecto secundario, consulte a su médico. Esto incluye cualquier efecto secundario no listado en este prospecto.

5. CÓMO CONSERVAR QUERAMUS® (BENDAMUSTINA)

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice QUERAMUS® (BENDAMUSTINA) después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase. La fecha de caducidad es el último día de ese mes.

Conservar en el embalaje exterior para proteger el contenido de la luz.

Compruebe el período de validez antes de preparar la solución:

Las soluciones para infusión preparadas de acuerdo a las instrucciones mencionadas al final de este instructivo, son estables en bolsa de polietileno a temperatura ambiente durante 3,5 horas, y en la heladera entre 2°C - 8 °C por 2 días.

QUERAMUS® (BENDAMUSTINA) no contiene conservantes. Por tanto, la solución no debe usarse pasados estos plazos.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. CONTENIDO DEL EMPAQUE Y OTRA INFORMACIÓN

Qué contiene QUERAMUS® (BENDAMUSTINA)

La sustancia activa es la Bendamustina clorhidrato:

- Un frasco ampolla contiene 25 mg de Bendamustina clorhidrato.
- Un frasco ampolla contiene 100 mg de Bendamustina clorhidrato.

El otro componente es manitol.

Como se ve QUERAMUS® (BENDAMUSTINA) y contenido del empaque

Frasco ampolla de vidrio de color ámbar con tapón elastomérico y precinto de aluminio de tipo flip-off. El polvo es de aspecto blanco y cristalino. El estuche contiene además un prospecto.

Mantener fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta”.

Esta Especialidad Medicinal se encuentra bajo plan de gestión de riesgo (PGR)

“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”

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.448

Elaborado por:

Laboratorios IMA S.A.I.C.

Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. N° 12.674

Fecha de la última revisión: xx/xxxx.



FERNANDES Alejandra Isabel
CUIL 27225186435



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-18456226 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.03 07:25:17 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.03 07:25:18 -03:00