



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

GEFITINIB

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos. Inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Código ATC: L01EB01.

3.1. Farmacodinamia

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) y su receptor (EGFR [HER1; ErbB1]) han sido identificados como los elementos clave que promueven el proceso de crecimiento celular y proliferación de células normales y cancerígenas. La mutación activadora del EGFR en una célula cancerígena es un factor importante en el aumento del crecimiento de la célula tumoral, en el bloqueo de la apoptosis, en el aumento de la producción de factores angiogénicos y para facilitar los procesos de metástasis.

Gefitinib es una molécula pequeña que inhibe selectivamente la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico y es un tratamiento efectivo para pacientes con tumores con mutaciones activadoras del dominio de la tirosina quinasa del EGFR independientemente de la línea del tratamiento.

No se ha mostrado actividad clínicamente relevante en pacientes con tumores con mutación negativa del EGFR conocida.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tras la administración oral de gefitinib, la absorción es moderadamente lenta y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan generalmente entre 3 y 7 horas después de la administración. La biodisponibilidad absoluta media es del 59% en pacientes con cáncer. La exposición a gefitinib no se altera significativamente por el alimento. En un ensayo en voluntarios sanos en los que el pH gástrico se mantenía por encima de pH 5, la exposición a gefitinib se redujo en un 47%, probablemente debido a la dificultad de gefitinib para solubilizarse adecuadamente en el estómago.

Distribución.

Gefitinib tiene un volumen de distribución medio en el estado estacionario de 1400 L indicando una amplia distribución en los tejidos. La unión a proteínas plasmáticas es



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

de aproximadamente el 90%. Gefitinib se une a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida alfa 1.

Datos *in vitro* indican que gefitinib es un sustrato para la proteína de transporte de membrana Pgp.

Biotransformación

Los datos *in vitro* indican que el CYP3A4 y CYP2P6 son las principales isoenzimas del citocromo P-450 implicadas en el metabolismo oxidativo de gefitinib.

En estudios *in vitro* se ha observado que gefitinib presenta un potencial limitado para inhibir el CYP2D6.

En estudios en animales, gefitinib no muestra efectos de inducción enzimática ni inhibición significativa (*in vitro*) de cualquier otro enzima del citocromo P-450.

Gefitinib se metaboliza extensamente en humanos. Se han identificado completamente cinco metabolitos en heces y 8 metabolitos en plasma. El principal metabolito identificado fue O-desmetil gefitinib, el cual es 14 veces menos potente que Gefitinib en la inhibición del crecimiento celular estimulado por el EGFR y no tiene efecto inhibitorio sobre el crecimiento de células tumorales en ratones. Por lo tanto, se considera improbable que contribuya a la actividad clínica de gefitinib.

Se ha demostrado *in vitro* que la formación de O-desmetil gefitinib es vía CYP2D6. El papel de CYP2D6 en el aclaramiento metabólico de gefitinib ha sido evaluado en un ensayo clínico en voluntarios sanos genotipados para el estado del CYP2D6. En metabolizadores lentos no se produjeron niveles medibles de O-desmetil gefitinib. Los niveles de exposición a gefitinib alcanzados en ambos grupos de metabolizadores, lentos y rápidos, fueron amplios y solapados pero la exposición media a gefitinib fue 2 veces mayor en el grupo de metabolizadores lentos. Las exposiciones promedio más altas que se podrían alcanzar en individuos con CYP2D6 no activo pueden ser clínicamente relevantes, ya que los efectos adversos están relacionados con la dosis y exposición.

Eliminación

Gefitinib es excretado principalmente en forma de metabolitos por vía fecal, siendo la eliminación renal de gefitinib y sus metabolitos de menos del 4% de la dosis administrada.

El aclaramiento plasmático total de gefitinib es de aproximadamente 500 mL/min y la vida media terminal media es de 41 horas en pacientes con cáncer. La administración de gefitinib una vez al día produjo una acumulación de 2 a 8 veces, alcanzándose niveles de estado estacionario tras entre 7 y 10 dosis. En estado estacionario, las concentraciones plasmáticas circulantes se mantienen generalmente dentro de un rango de 2 a 3 veces durante el intervalo de dosificación de 24 horas.

Insuficiencia hepática

En un ensayo fase I abierto en el que se administró una dosis única de 250 mg de gefitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave debida a cirrosis (de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh), se observó un aumento en la

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

exposición en todos los grupos comparado con los controles sanos. Se observó un aumento promedio en la exposición a gefitinib de 3,1 veces en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. Ninguno de los pacientes tenía cáncer, todos presentaban cirrosis y algunos tenían hepatitis. Este aumento en la exposición puede ser de relevancia clínica ya que las reacciones adversas están relacionadas con la dosis y exposición a gefitinib.

Gefitinib ha sido evaluado en un ensayo clínico llevado a cabo en 41 pacientes con tumores sólidos, y función hepática normal, o insuficiencia hepática moderada o grave (clasificada de acuerdo con los valores basales de los grados de los criterios comunes de toxicidad para AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina) debida a metástasis hepáticas. Se mostró que tras la administración diaria de 250 mg de gefitinib, el tiempo hasta alcanzar el estado estacionario, el aclaramiento plasmático total (C_{maxSS}) y la exposición en el estado estacionario (AUC_{24SS}) era similar para los grupos con función hepática normal e insuficiencia hepática moderada. Los datos de 4 pacientes con insuficiencia hepática grave debida a metástasis hepáticas sugirieron que las exposiciones en estado estacionario en estos pacientes eran también similares a aquellos pacientes con función hepática normal.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

En estudios clínicos no se observaron reacciones adversas, pero las observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica y con posible relevancia en el uso clínico fueron las siguientes:

- Atrofia del epitelio corneal y translucencias corneales.
- Necrosis papilar renal.
- Necrosis hepatocelular e infiltración de macrófagos sinusoidales eosinofílicos.

Los datos de estudios *in vitro* indican que gefitinib tiene el potencial de inhibir la repolarización cardíaca (por ejemplo, el intervalo QT). La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

En la rata se observó una reducción en la fertilidad en hembras para una dosis de 20 mg/kg/día.

Estudios publicados han mostrado que ratones genéticamente modificados, que carecen de expresión del EGFR, muestran defectos de desarrollo, relacionados con inmadurez epitelial en una variedad de órganos incluyendo la piel, tracto gastrointestinal y pulmón. Cuando se administró gefitinib a ratas durante la organogénesis, no se produjeron efectos sobre el desarrollo embrionario a la dosis más alta (30 mg/kg/día).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Sin embargo, en el conejo, se observó una reducción en los pesos fetales a dosis de 20 mg/kg/día y superiores. No existieron malformaciones inducidas por el compuesto en ninguna de las especies. Cuando se administró gefitinib a la rata durante la gestación y el parto, hubo una disminución en la supervivencia de las crías para una dosis de 20 mg/kg/día.

Tras la administración oral de gefitinib marcado con ^{14}C a ratas lactantes 14 días después del parto, las concentraciones de radiactividad en la leche fueron de 11 a 19 veces mayores que en sangre.

Gefitinib no ha mostrado potencial genotóxico.

Durante un estudio de carcinogenicidad a 2 años de duración en ratas se observó un pequeño, aunque estadísticamente significativo aumento de la incidencia de adenomas hepatocelulares tanto en ratas macho como hembra y hemangiosarcomas ganglionares mesentéricos en ratas hembra sólo a la dosis más alta (10 mg/kg/día). Los adenomas hepatocelulares también fueron observados en un estudio de carcinogenicidad a 2 años en ratones, durante el que se observó un pequeño aumento de la incidencia de estos tumores en ratones macho para la dosis intermedia, y tanto en ratones macho como hembra para la dosis más alta. Los efectos alcanzaron significancia estadística para los ratones hembra, pero no para los machos. Tanto en ratones como en ratas no hubo margen en exposición clínica para los niveles sin efecto.

La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

Los resultados de un estudio de fototoxicidad *in vitro* han mostrado que gefitinib puede tener potencial fototóxico.

4. INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico refractario a quimioterapia con platino y/o docetaxel.

Tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico en pacientes que han recibido una quimioterapia previa.

Tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico en pacientes con mutaciones activadoras de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR TK).

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

250 mg/día.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5.2. Dosis máxima

250 mg/día.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal si tienen un aclaramiento de creatinina > 20 mL/min. En pacientes con un aclaramiento de creatinina ≤ 20 mL/min los datos disponibles son limitados y se aconseja precaución.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (grado B o C de Child-Pugh) debida a cirrosis presentan concentraciones plasmáticas de gefitinib elevadas. Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles reacciones adversas. Las concentraciones en plasma no aumentaron en pacientes con aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina o bilirrubina elevadas debido a metástasis hepáticas.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de dosis en función de la edad del paciente.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de gefitinib en niños y adolescentes menores de 18 años. No existe una recomendación de uso específica para gefitinib en la población pediátrica para la indicación de CPNM.

Metabolizadores lentos conocidos de CYP2D6

En pacientes que presentan genotipo metabolizador lento del CYP2D6 no está recomendado un ajuste de dosis específico; sin embargo, estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles reacciones adversas.

Ajuste de dosis por toxicidad

Los pacientes con diarrea mal tolerada o reacciones adversas cutáneas pueden ser manejados satisfactoriamente interrumpiendo brevemente el tratamiento (hasta 14 días) y reinstaurándolo después a una dosis de 250 mg. Los pacientes que no puedan tolerar el tratamiento tras la interrupción de la terapia deben dejar de tomar gefitinib y se considerará un tratamiento alternativo.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

El comprimido se puede tomar con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día. Si la deglución de los comprimidos enteros no es posible, pueden ser administrados como una dispersión en agua (no carbonatada). No deben usarse otros líquidos. Sin tritularlo, se debe echar el comprimido en medio vaso de agua. Se debe remover el vaso de vez en cuando, hasta que el comprimido se disperse (esto puede



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

llevar hasta 20 minutos). Se debe beber inmediatamente después de que se haya completado la dispersión (es decir, en 60 minutos). El vaso se debe enjuagar con medio vaso de agua, que debe beberse también. La dispersión puede ser administrada también a través de sonda nasogástrica o de gastrostomía.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Anorexia.

Trastornos oculares

Frecuentes: Conjuntivitis, blefaritis, ojo seco.

Poco frecuentes: Erosión corneal reversible y a veces en asociación con crecimiento anormal de las pestañas, queratitis.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hemorragia, como epistaxis and hematuria.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, vómitos, náuseas, estomatitis.

Frecuentes: Deshidratación secundaria a diarrea, náuseas, vómitos o anorexia. Sequedad de boca.

Poco frecuentes: Pancreatitis, perforación gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Elevaciones de la alanina aminotransferasa.

Frecuentes: Elevaciones de la aspartato aminotransferasa, elevación de la bilirrubina total.

Poco frecuentes: Hepatitis.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Reacciones cutáneas (rash pustuloso), prurito, sequedad cutánea, incluyendo fisuras cutáneas, sobre una base eritematosa.

Frecuentes: Alteración de las uñas, alopecia, reacciones alérgicas (angioedema y urticaria).

Poco frecuentes: Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar.

Raras: Afecciones bullosas, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme, vasculitis cutánea.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Elevación de creatinina en sangre, proteinuria, hematuria, cistitis.

Raras: Cistitis hemorrágica.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Astenia.

Frecuentes: Pirexia.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La administración concomitante de inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa, claritromicina, telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de gefitinib. El aumento puede ser clínicamente relevante ya que las reacciones adversas están relacionadas con la dosis y la exposición.

En pacientes con un genotipo metabolizador lento del gen *CYP2D6* el aumento podría ser más alto. En voluntarios sanos, el tratamiento previo con itraconazol (inhibidor potente del CYP3A4) dio lugar a un aumento de un 80% en el AUC medio de gefitinib.

Los principios activos que inducen la actividad del CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de gefitinib y por lo tanto reducir la eficacia de éste. Debe evitarse la administración concomitante de



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

medicamentos que induzcan el CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos o la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)).

En voluntarios sanos, el tratamiento previo con rifampicina (potente inductor del CYP3A4) redujo el AUC medio de gefitinib en un 83%.

Las sustancias que causan elevación prolongada significativa en el pH gástrico pueden reducir las concentraciones plasmáticas de gefitinib y por lo tanto reducir su eficacia.

Dosis altas de antiácidos de acción corta pueden tener un efecto similar si se toman regularmente próximos en el tiempo a la administración de gefitinib. En voluntarios sanos, la administración concomitante de gefitinib y ranitidina a una dosis que producía elevaciones prolongadas en el pH gástrico ≥ 5 dio lugar a una reducción del AUC medio de gefitinib de un 47%.

El metoprolol (un sustrato del CYP2D6) administrado concomitantemente con gefitinib junto puede dar lugar a un aumento del 35% en la exposición a metoprolol. Cuando se considere el uso de sustratos del CYP2D6 en combinación con gefitinib, se debe considerar realizar un ajuste de la dosis del sustrato del CYP2D6, especialmente para aquellos que tengan una ventana terapéutica estrecha.

Gefitinib inhibe *in vitro* la proteína transportadora BCRP, pero se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Durante el uso concomitante de gefitinib con warfarina se han notificado elevaciones del INR y/o acontecimientos hemorrágicos.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Este producto debe ser administrado bajo la supervisión médica especializada. En pacientes con alteración cardiopulmonar preexistente.

Durante el tratamiento deben realizarse pruebas de funcionalismo hepático, parámetros hematológicos, función ventricular izquierda y electrocardiograma.

Deben realizarse evaluaciones oftalmológicas periódicas mientras dure el tratamiento. Cuando se considere el uso de gefitinib como un tratamiento para el CPNM localmente avanzado o metastásico, es importante que en todos los pacientes se realice la evaluación de la mutación del EGFR en el tejido tumoral. En el caso de que una muestra tumoral no sea evaluable, entonces puede ser utilizado el ADN tumoral circulante (ADN_{tc}) obtenido a partir de una muestra de sangre (plasma).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Para la determinación del estado de la mutación del EGFR en tumores o en el ADNtc, sólo deben utilizarse pruebas robustas, seguras y sensibles con utilidad demostrada, para evitar falsos negativos o falsos positivos.

En el 1,3% de pacientes que reciben gefitinib, se ha observado enfermedad pulmonar intersticial (EPI), que puede ser de aparición aguda, y que en algunos casos ha sido mortal. Si los pacientes presentan un empeoramiento de los síntomas respiratorios como disnea, tos y fiebre, se debe evaluar al paciente inmediatamente. Si se confirma la Enfermedad Pulmonar Intersticial, se debe discontinuar el tratamiento con gefitinib y se tratará adecuadamente al paciente.

En un estudio farmacoepidemiológico caso-control japonés que incluyó a 3.159 pacientes con CPNM que recibían gefitinib o quimioterapia y que fueron seguidos durante 12 semanas, se identificaron los siguientes factores de riesgo para desarrollar EPI (independientemente de que el paciente recibiese gefitinib o quimioterapia): fumador, mal estado funcional ($PS \geq 2$), pulmón normal reducido evidenciado por TAC ($\leq 50\%$), diagnóstico reciente de CPNM (< 6 meses), EPI preexistente, edad avanzada (≥ 55 años) y coexistencia de enfermedad cardíaca. Se observó un riesgo aumentado de EPI en los pacientes tratados con gefitinib con respecto a los tratados con quimioterapia predominantemente durante las 4 primeras semanas de tratamiento (OR ajustada 3,8; IC al 95% 1,9 a 7,7); a partir de entonces el riesgo relativo fue más bajo (OR ajustada 2,5; IC al 95% 1,1 a 5,8). El riesgo de mortalidad entre los pacientes tratados con gefitinib o que recibían quimioterapia y que desarrollaron EPI fue mayor en pacientes con los siguientes factores de riesgo: fumador, pulmón normal reducido evidenciado por TAC ($\leq 50\%$), EPI preexistente, edad avanzada (≥ 65 años), y áreas extensas adheridas a la pleura ($\geq 50\%$).

Se debe aconsejar a los pacientes que consulten a un médico inmediatamente si desarrollan diarrea grave o persistente, náuseas, vómitos o anorexia ya que estos pueden conducir de forma indirecta a un estado de deshidratación. Estos síntomas deben tratarse como esté clínicamente indicado.

Los pacientes que presenten signos y síntomas sugestivos de queratitis, tales como agudización o empeoramiento de: inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/o enrojecimiento ocular, deben acudir inmediatamente a un oftalmólogo. Si se confirma un diagnóstico de queratitis ulcerosa, se debe interrumpir el tratamiento con gefitinib, y si los síntomas no se resuelven, o si estos recurren tras la reinstauración de este, se debe considerar la interrupción permanente.

Se ha notificado perforación gastrointestinal en pacientes que toman gefitinib. En la mayoría de los casos esto está asociado a otros factores de riesgo conocidos,



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

incluyendo medicamentos concomitantes como esteroides o AINES, historial subyacente de úlcera gastrointestinal, edad, fumador o metástasis intestinal en las zonas perforadas.

8.2. Embarazo

No existen datos sobre el uso de gefitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para humanos.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

8.3. Lactancia

No se sabe si gefitinib se excreta en la leche humana. Gefitinib y sus metabolitos se acumulan en la leche de ratas en periodo de lactancia. Gefitinib está contraindicado durante la lactancia, por lo tanto, ésta debe interrumpirse mientras se esté recibiendo tratamiento con dicho medicamento.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que no se queden embarazadas durante el tratamiento.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento con gefitinib, se ha notificado astenia. Se debe advertir a los pacientes que comprueben si su capacidad se ve afectada antes de conducir o utilizar máquinas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

En ensayos clínicos fase I, un número limitado de pacientes fueron tratados con dosis diarias de hasta 1000 mg. Se observó un aumento en la frecuencia y gravedad de algunas de las reacciones adversas, principalmente diarrea y rash cutáneo. En otro ensayo, un número limitado de pacientes fueron tratados semanalmente con dosis de 1500 mg a 3500 mg, en este ensayo la exposición a gefitinib no aumentó con el



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

incremento de dosis, los acontecimientos adversos fueron en su mayoría de leves a moderados en cuanto a gravedad, y fueron consecuentes con el perfil de seguridad conocido de gefitinib.

10.2. Tratamiento

No hay tratamiento específico en el caso de una sobredosis por gefitinib. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben ser tratadas sintomáticamente; en particular debe controlarse la diarrea grave tal y como esté clínicamente indicado.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral

INDICACIONES Y POSOLOGIA: a juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Octubre de 2022