

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Emcyt®
Estramustina
Cápsulas
140 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Emcyt®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Estramustina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Forma farmacéutica

Cada cápsula contiene:

Fosfato disódico de estramustina equivalente a 140 mg
de estramustina

Vehículo 1 cápsula

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Para el tratamiento de carcinoma prostático en etapa avanzada, especialmente en pacientes con tumores hormono-refractarios, y como terapia primaria en aquellos pacientes que presentan factores de pronóstico indicativos de una pobre respuesta a la terapia puramente hormonal.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas.

La absorción del fosfato de estramustina (EMP) marcado con radio, ha sido estudiada en un paciente después de la administración oral de una cápsula con la formulación. Se encontró que la absorción oral fue de aproximadamente el 75% en comparación con la administración intravenosa.

El EMP es una pro-medicamento. Es rápidamente desfosforilada en el tracto gastrointestinal hasta estramustina, y el EMP intacto no se encuentra en plasma después de la administración oral. El nivel de unión a las proteínas del EMP es del 99%. La estramustina es metabolizada a estromustina, el cual es el principal componente que se encuentra en el plasma. La biodisponibilidad oral relativa (AUC_{po}/ AUC_{iv}) de la estromustina es alta; aproximadamente el 99% en pacientes en ayuno. Tanto la estramustina como la estromustina son citotóxicos, y tienen un alto nivel de unión a proteínas. La vida media de eliminación de estromustina es de aproximadamente 80 horas. La estramustina y la estromustina son posteriormente metabolizadas en sus estrógenos correspondientes: estradiol y estrona.

Después de la administración intravenosa, el EMP intacto es encontrado en plasma, pero es rápidamente metabolizado (vida media de eliminación 1.2 horas) y se forman los mismos metabolitos que después de la administración oral. La estromustina es el principal metabolito que se encuentra también después de la administración intravenosa.

Los niveles en plasma de EMP y sus metabolitos son casi linealmente correlacionados con la dosis proporcionada después de la administración oral o intravenosa. El nivel de la etapa estacionaria de los metabolitos no cambia durante el tratamiento oral a largo plazo.

La estramustina y la estromustina son excretadas en la bilis y las heces y no se encuentran en la orina. El estradiol y la estrona son posteriormente metabolizados y parcialmente excretados en la orina.

La estramustina y la estromustina han sido detectadas en tejidos tumorales de la próstata humana después del tratamiento con EMP. En pacientes se han encontrado más altos niveles de estramustina y estromustina en los tejidos tumorales que en plasma. La razón de esto puede ser que la estramustina y la estromustina son absorbidas por los tejidos por medio de la unión a una proteína, la cual se ha demostrado que existe en los tejidos de los tumores de la próstata.

Propiedades Farmacodinámicas.

El fosfato de Estramustina (EMP) es el único medicamento antitumoral con una doble acción. La estrona y el estradiol son productos del metabolismo del fosfato de estramustina, y han demostrado tener actividad antigonaotrófica lo cual resulta en una disminución en los niveles de testosterona similar a aquella que se produce después de la castración quirúrgica. La estramustina, el metabolito citotóxico producido por desfosforilación del compuesto original, llega por un metabolismo posterior a convertirse en estromustina; ambos metabolitos tienen efectos antimitóticos en las células tumorales. Estos efectos dependen de una inhibición en la formación de microtúbulos durante la metafase y un rompimiento de los microtúbulos en la interfase. Los efectos en los microtúbulos han sido también demostrados en injertos de tumores prostáticos humanos *in vivo*. Se ha demostrado que la inhibición de la polimerización de los microtúbulos por la estramustina es debido a una interacción directa con la tubulina. En resumen, se ha demostrado una interacción entre la estramustina y las proteínas asociadas a los microtúbulos (MAP's).

Se ha demostrado que la estramustina modula la función de la glucoproteína-P en líneas celulares resistentes, por lo tanto se incrementa la acumulación intracelular del medicamento y se aumenta la citotoxicidad de medicamentos citotóxicos administradas simultáneamente. Esta capacidad moduladora puede ser la base de la sinergia encontrada en las células tumorales de la próstata humana *in vitro* entre la estramustina y otros agentes tales como el paclitaxel, vinblastina, etoposido y doxorubicina.

Los datos que demuestran un efecto sinérgico de la estramustina y el etoposido *in vivo* contra tumores prostáticos en la rata, también apoyan esta hipótesis.

El Emcyt® en combinación con vinblastina, etoposido, o taxol ha demostrado producir una mejor respuesta, que cuando se emplea cualquiera de estas medicamentos sola, sin incrementar la toxicidad.

6. CONTRAINDICACIONES

Emcyt® no deberá ser utilizado en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a cualquier estradiol o a mostazas nitrogenadas.
- Enfermedad hepática severa.
- Enfermedad Cardiovascular severa: isquémica, tromboembólica, o complicaciones relacionadas con la retención de líquidos.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Emcyt® deberá ser utilizado con precaución en pacientes con una historia de tromboflebitis, trombosis, o desórdenes tromboembólicos, especialmente si se encuentran asociados a la terapia con estrógenos. También debe utilizarse con cuidado en pacientes que tengan enfermedad cerebro-vascular, o en la arteria coronaria.

Tolerancia a la Glucosa: Dado que la tolerancia a la glucosa puede ser disminuida, los pacientes diabéticos deberán tener un seguimiento cuidadoso cuando estén recibiendo terapia con Emcyt®.

Elevación de la Presión Arterial: Debido a que puede ocurrir hipertensión, la presión sanguínea deberá ser monitoreada periódicamente.

Retención de Líquidos: Se ha observado la exacerbación de edema periférico o enfermedad cardíaca congestiva preexistente o incipiente, en algunos pacientes que están recibiendo terapia con Emcyt®. Otras condiciones que pueden ser influenciadas por la retención de líquidos, tales como la epilepsia, migraña, o disfunción renal, requieren una cuidadosa observación.

Metabolismo del Calcio y Fósforo: Emcyt® puede influenciar el metabolismo del calcio y fósforo, y debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedades metabólicas óseas que están asociadas con hipercalcemia, o en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con cáncer prostático y metástasis osteoblásticas están en riesgo de hipocalcemia, por lo que deben tener una estrecha vigilancia en los niveles de calcio

Emcyt® puede ser metabolizado pobremente en pacientes con función hepática disminuida y debe ser administrado con precaución en tales pacientes. Las pruebas de función renal deberán ser realizadas a intervalos regulares.

Nota: Dado que ciertas funciones endocrinas y hepáticas están bajo la influencia de fármacos que contienen estrógenos, los valores de los exámenes de laboratorio correspondiente estarán afectados.

Efectos inmunosupresores / aumento de la susceptibilidad a las infecciones – La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos incluida la estramustina, puede dar lugar a infecciones serias o aun mortales. Se deberá evitar la vacunación con una vacuna viva en pacientes que reciben estramustina. Las vacunas muertas o inactivadas se pueden usar, pero la respuesta a ellas puede estar disminuida.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Es conocido que tanto el estradiol como las mostazas nitrogenadas son mutagénicos, y por lo tanto las personas que se encuentre bajo tratamiento con Emcyt® deben emplear medidas anticonceptivas (ver Sección Precauciones en relación con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad).

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes incluyen ginecomastia, náuseas / vómito y retención de líquidos / edema.

Las reacciones más serias son embolismo, , isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca congestiva y, rara vez, angioedema.

Las reacciones informadas ordenadas conforme al sistema de clases de órganos del MedDRA son las siguientes:

Clase de Sistema orgánico	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 to < 1/10	Frecuencia desconocida(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos Hematológicos y del Sistema linfático	Anaemia, Leucopenia	Trombocitopenia	
Trastornos del Sistema Inmune			Hipersensibilidad
Trastornos del Metabolismo y Nutrición	Retención de líquidos		
Trastornos Psiquiátricos			Confusión, Depresión
Trastornos del Sistema Nervioso		Letargo, Dolor de cabeza	
Trastornos Cardiacos	Insuficiencia cardiaca congestiva	Infarto al Miocardio	Isquemia miocárdica
Trastornos Vasculares		Embolismo	Hipertensión
Trastornos Gastrointestinales	Nausea y Vómito*, Diarrea*		
Trastornos Hepatobiliares	Funciones Hepáticas anormales		
Trastornos de la Piel y del Tejido subcutáneo			Angioedema**, Dermatitis alérgica
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido conectivo			Debilidad Muscular
Trastornos del aparato reproductor y mamario	Ginecomastia		Disfunción Eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración			Trombosis en el lugar de la inyección (solución IV)

*Particularmente durante las dos primeras semanas de tratamiento.

**Angioedema (Edema de Quincke, Edema de laringe) puede ocurrir. En muchos casos reportados, incluyendo uno fatal, los pacientes estaban recibiendo de forma concomitante inhibidores-ECA. De ocurrir un angioedema la terapia con estramustina debe ser inmediatamente interrumpida.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Se ha reportado que los estrógenos incrementan ambas actividades, la terapéutica y la toxica de los antidepresivos tricíclicos, probablemente por inhibición de su metabolismo. La leche, productos lácteos o medicamentos que contienen calcio, magnesio, o aluminio pueden disminuir la absorción de Emcyt®, y por lo tanto su ingesta simultánea debe ser evitada. El mecanismo detrás de esta interacción, es que la estramustina forma sales insolubles con los iones de metales polivalentes.

Una interacción entre Emcyt® y los inhibidores de la ECA, posiblemente provoque un incremento en el riesgo de angioedema (ver Sección Reacciones Secundarias y Adversas) que no puede ser excluido.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Ciertas pruebas de las funciones endócrinas y del hígado pueden ser afectadas por el uso de estrógenos. EMCYT® puede disminuir los niveles de testosterona. Anormalidades de enzimas hepáticas y de bilirrubina han ocurrido en pacientes que reciben EMCYT®. Cada prueba debe ser hecha en apropiados intervalos durante la terapia y repetidos después de que la droga ha sido retirada por dos meses

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

La administración a largo plazo y continua de estrógenos en ciertas especies de animales, incrementa la frecuencia de carcinomas de mama e hígado. Compuestos estructuralmente similares a EMCYT® son carcinogénicos en ratones. Estudios de carcinogénesis en Emcyt no se han realizado en hombres.

Aunque las pruebas por el método de AMES ha fallado para demostrar la mutagenicidad para fosfato de sodio de estramustina, Es conocido que tanto el estradiol como las mostazas nitrogenadas son mutagénicos. Por esta razón y porque algunos pacientes quienes presentan impotencia mientras que cuando utilizan terapia con estrógenos han ganado potencia cuando toman EMCYT®, los pacientes deben ser advertidos mientras usan medidas anticonceptivas.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Emcyt® deberá ser administrado por personal que tenga experiencia en el uso de terapia antineoplásica.

El intervalo de dosis es de 7-14 mg/Kg (4-8 cápsulas) diariamente, en 2 ó 3 dosis divididas. Se recomienda empezar el tratamiento con una dosis de 4-6 cápsulas para alcanzar una dosis de al menos 10 mg/Kg. Las cápsulas deberán ser ingeridas al menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas. Deben tragarse enteras con un vaso de agua. La leche, productos lácteos, o medicamentos que contengan calcio, magnesio ó aluminio (por ejemplo, antiácidos) no deben ser tomados simultáneamente con las cápsulas de Emcyt®. Si no se observa respuesta después de 4 - 6 semanas, el tratamiento deberá ser discontinuado.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Aunque no existe experiencia con sobredosificación hasta la fecha, es razonable esperar que tales episodios puedan producir manifestaciones pronunciadas de las reacciones adversas conocidas, particularmente los síntomas gastrointestinales. En el caso de una sobredosis, el contenido gástrico deberá ser evacuado por medio de un lavado gástrico y debe ser iniciada la terapia sintomática. Los parámetros hematológicos y hepáticos deben ser monitoreados por al menos seis semanas después de la sobredosificación con Emcyt®.

15. PRESENTACIONES

Caja con un frasco conteniendo 100 cápsulas de 140 mg.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 25°C.

Consérvese la caja bien cerrada.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica
No se deje al alcance de los niños
Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com o a la línea de Pfizer al 800 401 2002.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 061M96 SSA IV
®Marca Registrada

Clave de IPP: 193300416X0517
Fecha de aprobación: 11-mar-22

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Emcyt®
Estramustina
Cápsulas
140 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Emcyt®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Estramustina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Forma farmacéutica

Cada cápsula contiene:

Fosfato disódico de estramustina equivalente a 140 mg
de estramustina

Vehículo 1 cápsula

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Para el tratamiento de carcinoma prostático en etapa avanzada, especialmente en pacientes con tumores hormono-refractarios, y como terapia primaria en aquellos pacientes que presentan factores de pronóstico indicativos de una pobre respuesta a la terapia puramente hormonal.

5. CONTRAINDICACIONES

Emcyt® no deberá ser utilizado en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a cualquier estradiol o a mostazas nitrogenadas.
- Enfermedad hepática severa.
- Enfermedad Cardiovascular severa: isquémica, tromboembólica, o complicaciones relacionadas con la retención de líquidos.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Emcyt® deberá ser utilizado con precaución en pacientes con una historia de tromboflebitis, trombosis, o desórdenes tromboembólicos, especialmente si se encuentran asociados a la terapia con estrógenos. También debe utilizarse con cuidado en pacientes que tengan enfermedad cerebro-vascular, o en la arteria coronaria.

Tolerancia a la Glucosa: Dado que la tolerancia a la glucosa puede ser disminuida, los pacientes diabéticos deberán tener un seguimiento cuidadoso cuando estén recibiendo terapia con Emcyt®.

Elevación de la Presión Arterial: Debido a que puede ocurrir hipertensión, la presión sanguínea deberá ser monitoreada periódicamente.

Retención de Líquidos: Se ha observado la exacerbación de edema periférico o enfermedad cardiaca congestiva preexistente o incipiente, en algunos pacientes que están recibiendo terapia con Emcyt®. Otras condiciones que pueden ser influenciadas por la retención de líquidos, tales como la epilepsia, migraña, o disfunción renal, requieren una cuidadosa observación.

Metabolismo del Calcio y Fósforo: Emcyt® puede influenciar el metabolismo del calcio y fósforo, y debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedades metabólicas óseas que están asociadas con hipercalcemia, o en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con cáncer prostático y metástasis osteoblásticas están en riesgo de hipocalcemia, por lo que deben tener una estrecha vigilancia en los niveles de calcio

Emcyt® puede ser metabolizado pobremente en pacientes con función hepática disminuida y debe ser administrado con precaución en tales pacientes. Las pruebas de función renal deberán ser realizadas a intervalos regulares.

Nota: Dado que ciertas funciones endocrinas y hepáticas están bajo la influencia de fármacos que contienen estrógenos, los valores de los exámenes de laboratorio correspondiente estarán afectados.

Efectos inmunosupresores / aumento de la susceptibilidad a las infecciones – La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos incluida la estramustina, puede dar lugar a infecciones serias o aun mortales. Se deberá evitar la vacunación con una vacuna viva en pacientes que reciben estramustina. Las vacunas muertas o inactivadas se pueden usar, pero la respuesta a ellas puede estar disminuida.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Es conocido que tanto el estradiol como las mostazas nitrogenadas son mutagénicos, y por lo tanto las personas que se encuentre bajo tratamiento con Emcyt® deben emplear medidas anticonceptivas (ver Sección Precauciones en relación con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad).

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes incluyen ginecomastia, náuseas / vómito y retención de líquidos / edema.

Las reacciones más serias son embolismo, , isquemia miocárdica, insuficiencia cardiaca congestiva y, rara vez, angioedema.

Las reacciones informadas ordenadas conforme al sistema de clases de órganos del MedDRA son las siguientes:

Clase de Sistema orgánico	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 to < 1/10	Frecuencia desconocida(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos Hematológicos y del Sistema linfático	Anaemia, Leucopenia	Trombocitopenia	

Clase de Sistema orgánico	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 to < 1/10	Frecuencia desconocida(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del Sistema Inmune			Hipersensibilidad
Trastornos del Metabolismo y Nutrición	Retención de líquidos		
Trastornos Psiquiátricos			Confusión, Depresión
Trastornos del Sistema Nervioso		Letargo, Dolor de cabeza	
Trastornos Cardiacos	Insuficiencia cardiaca congestiva	Infarto al Miocardio	Isquemia miocárdica
Trastornos Vasculares		Embolismo	Hipertensión
Trastornos Gastrointestinales	Nausea y Vómito*, Diarrea*		
Trastornos Hepatobiliares	Funciones Hepáticas anormales		
Trastornos de la Piel y del Tejido subcutáneo			Angioedema**, Dermatitis alérgica
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido conectivo			Debilidad Muscular
Trastornos del aparato reproductor y mamario	Ginecomastia		Disfunción Eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración			Trombosis en el lugar de la inyección (solución IV)

*Particularmente durante las dos primeras semanas de tratamiento.

**Angioedema (Edema de Quinke, Edema de laringe) puede ocurrir. En muchos casos reportados, incluyendo uno fatal, los pacientes estaban recibiendo de forma concomitante inhibidores-ECA. De ocurrir un angioedema la terapia con estramustina debe ser inmediatamente interrumpida.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENÉRO

Se ha reportado que los estrógenos incrementan ambas actividades, la terapéutica y la toxica de los antidepresivos tricíclicos, probablemente por inhibición de su metabolismo.

La leche, productos lácteos o medicamentos que contienen calcio, magnesio, o aluminio pueden disminuir la absorción de Emcyt®, y por lo tanto su ingesta simultánea debe ser evitada. El mecanismo detrás de esta interacción, es que la estramustina forma sales insolubles con los iones de metales polivalentes.

Una interacción entre Emcyt® y los inhibidores de la ECA, posiblemente provoque un incremento en el riesgo de angioedema (ver Sección Reacciones Secundarias y Adversas) que no puede ser excluido.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

La administración a largo plazo y continua de estrógenos en ciertas especies de animales, incrementa la frecuencia de carcinomas de mama e hígado. Compuestos estructuralmente similares a EMCYT® son carcinogénicos en ratones. Estudios de carcinogénesis en Emcyt no se han realizado en hombres.

Aunque las pruebas por el método de AMES ha fallado para demostrar la mutagenicidad para fosfato de sodio de estramustina, Es conocido que tanto el estradiol como las mostazas nitrogenadas son mutagénicos. Por esta razón y porque algunos pacientes quienes presentan impotencia mientras que cuando utilizan terapia con estrógenos han ganado potencia cuando toman EMCYT®, los pacientes deben ser advertidos mientras usan medidas anticonceptivas.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Emcyt® deberá ser administrado por personal que tenga experiencia en el uso de terapia antineoplásica.

El intervalo de dosis es de 7-14 mg/Kg (4-8 cápsulas) diariamente, en 2 ó 3 dosis divididas. Se recomienda empezar el tratamiento con una dosis de 4-6 cápsulas para alcanzar una dosis de al menos 10 mg/Kg. Las cápsulas deberán ser ingeridas al menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas. Deben tragarse enteras con un vaso de agua. La leche, productos lácteos, o medicamentos que contengan calcio, magnesio ó aluminio (por ejemplo, antiácidos) no deben ser tomados simultáneamente con las cápsulas de Emcyt®. Si no se observa respuesta después de 4 - 6 semanas, el tratamiento deberá ser discontinuado.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Aunque no existe experiencia con sobredosificación hasta la fecha, es razonable esperar que tales episodios puedan producir manifestaciones pronunciadas de las reacciones adversas conocidas, particularmente los síntomas gastrointestinales. En el caso de una sobredosis, el contenido gástrico deberá ser evacuado por medio de un lavado gástrico y debe ser iniciada la terapia sintomática. Los parámetros hematológicos y hepáticos deben ser monitoreados por al menos seis semanas después de la sobredosificación con Emcyt®.

13. PRESENTACIONES

Caja con un frasco conteniendo 100 cápsulas de 140 mg.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica
No se deje al alcance de los niños
Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com o a la línea de Pfizer al 800 401 2002.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México Toluca

Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 061M96 SSA IV
®Marca Registrada

Clave de IPP: 193300416X0517
Fecha de aprobación: 11-mar-22