

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	OCTANATE® 500UI (Factor VIII de coagulación humano)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo liofilizado para solución inyectable IV.
<b>Fortaleza:</b>	50 UI/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 500 UI de polvo liofilizado + estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 10 mL de disolvente, 1 jeringuilla desechable, 1 conjunto de transferencia (1 aguja de doble punta y 1 aguja con filtro), 1 equipo de infusión y 2 apósitos con alcohol.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	OCTAPHARMA AG, Lachen, Suiza.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>OCTAPHARMA PHARMAZEUTIKA PRODUKTIONSGES. M.B.H., Viena, Austria. Procesamiento del plasma para la obtención del ingrediente farmacéutico activo. Producto terminado.</li><li>OCTAPHARMA S.A.S, Lingolsheim, Francia. Procesamiento del plasma para la obtención del ingrediente farmacéutico activo. Envasado primario</li><li>OCTAPHARMA AB, Estocolmo, Suecia. Procesamiento del plasma para la obtención del ingrediente farmacéutico activo. Envasado primario</li><li>OCTAPHARMA PRODUKTIONSGESELLSCHAFT DEUTSCHLAND M.B.H., Springe, Alemania. Procesamiento del plasma para obtención de crioprecipitado.</li><li>OCTAPHARMA DESSAU G.M.B.H, Dessau, Alemania. Inspección visual, etiquetado y envasado secundario.</li></ol>
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	B-10-088-B02
<b>Fecha de Inscripción:</b>	20 de mayo de 2010
<b>Composición:</b>	Cada bulbo de polvo liofilizado contiene: Factor VIII de coagulación humano      500 UI

Citrato de sodio  
Cloruro de sodio  
Cloruro de calcio  
Glicina

Cada bulbo de disolvente contiene:

Agua para inyección 10,0 mL

**Plazo de validez:** 36 meses.

**Condiciones de almacenamiento:** Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

### **Indicaciones terapéuticas:**

Tratamiento y profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A (déficit congénito o adquirido de F VIII), incluyendo los pacientes tratados previamente (PTPs), los pacientes no tratados previamente (PUPs) y los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores y menores; para el tratamiento del desarrollo de inhibidores mediante la Inducción de la Tolerancia Inmune (ITI).

Octanate se puede utilizar para todos los grupos de edad.

Esta preparación no contiene factor de von Willebrand en cantidades farmacológicamente eficaces y por tanto, no está indicada en la enfermedad de von Willebrand.

### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al ingrediente farmacéutico activo o a cualquiera de los excipientes.

### **Precauciones:**

OCTANATE® 500 UI no debe ser mezclado con otros medicamentos.

Se recomienda utilizar el equipo de inyección / infusión que se adjunta en el envase.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

#### Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

#### Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles con OCTANATE®. El producto contiene trazas de proteínas humanas distintas del factor VIII. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan el uso del medicamento de inmediato y contacten a su médico. Los pacientes deben ser informados de los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad incluyendo picazón, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, debe aplicarse un tratamiento médico estándar según el tipo de shock.

#### Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de personas con hemofilia A. Estos inhibidores suelen ser

inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (BU) por ml de plasma utilizando el ensayo modificado.

El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo más alto dentro de los primeros 50 días de exposición, pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título del inhibidor; un título bajo presenta un riesgo menor de respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de título alto.

En general, todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados, o si el sangrado no se controla con una dosis adecuada, se deben realizar pruebas para detectar la presencia del inhibidor del factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidores, la terapia con factor VIII puede no ser eficaz y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

#### Eventos cardiovasculares.

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter: Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el sitio del catéter.

#### Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, el cribado de donaciones individuales y grupos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos preparados con sangre o plasma humano, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran eficaces para virus envueltos como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC), y para el virus de la hepatitis A (VHA) no envuelto. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para mujeres embarazadas (infección fetal) y para individuos con inmunodeficiencia o eritropoyesis incrementada (por ejemplo, anemia hemolítica).

Se debe considerar la vacunación apropiada (hepatitis A y B) en pacientes que reciben regularmente o repetidamente productos del factor VIII humano derivado del plasma humano.

Se recomienda que cada vez que se administre OCTANATE<sup>®</sup>, se registren el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Este medicamento contiene hasta 1.75 mmol de sodio (40 mg) por bulbo para 500 UI/bulbo y 1000 UI/bulbo, equivalente al 2% de la ingesta máxima recomendada por la WHO de 2 g de sodio para un adulto.

#### Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños.

### **Efectos indeseables:**

Se han observado con poca frecuencia hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria, cefalea, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia grave (incluyendo shock).

En raras ocasiones se ha observado fiebre.

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos (inhibidores) al factor VIII. Si se producen estos inhibidores, se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

### Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación es de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); Común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Muy raros ( $< 1/10.000$ ), desconocidos (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Clasificación de Órganos del Sistema Estándar MedDRA	Reacción Adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción de hipersensibilidad Shock anafiláctico	Raro Muy raro
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Raro
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición de FVIII	Poco frecuente (PTPs)* Muy frecuente
Investigaciones	Anticuerpo anti-factor VIII positivo	Raro

\* La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron pacientes con hemofilia A grave. PTP = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

### Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños son las mismas que en los adultos.

### Notificación de sospecha de reacciones adversas

La notificación de sospecha de reacciones adversas después de la autorización del producto médico es importante. Permite el monitoreo continuo del equilibrio beneficio/riesgo del producto médico. Se pide a los profesionales de la salud que informen sobre cualquier sospecha de reacciones adversas.

## Posología y modo de administración:

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administrado se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de la Organización Mundial de la Salud (WHO) para los productos del factor VIII. La actividad del factor VIII en el plasma se expresa como un porcentaje (relativo al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con el Estándar Internacional para el factor VIII en el plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de la actividad de factor VIII es equivalente a esa cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal.

### Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en un 1.5% a un 2% de la actividad normal. La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

**Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor VIII (%) (UI/dl) x 0.5**

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la efectividad clínica en cada caso individual.

En el caso de los siguientes episodios hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe descender por debajo del nivel de la actividad plasmática dada (en % de lo normal) en el período correspondiente. La siguiente tabla puede usarse para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía:

Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel necesario de factor VIII (%)	Frecuencia de la dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
<b>Hemorragia:</b>		
Hemartrosis temprana, hemorragia muscular o hemorragia oral.	20 - 40	Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que los episodios hemorrágicos según lo indicado por el dolor se resuelvan o se alcance la cicatrización.
Hemartrosis más amplia, hemorragia muscular o hematoma.	30 - 60	Infusión repetida cada 12 a 24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad se hayan resuelto.
Hemorragias con riesgo vital.	60 - 100	Infusión repetida cada 8 a 24 horas hasta que se supere el peligro.
<b>Cirugía:</b>		
<i>Menor</i> incluyendo extracción dental	30 - 60	Cada 24 horas, como mínimo 1 día, hasta que se alcance la cicatrización
<i>Mayor</i>	80 - 100 (pre- y post-operatorio)	Infusión repetida cada 8-24 horas hasta una adecuada cicatrización de la herida, seguida de una terapia como mínimo durante 7 días para mantener una actividad del F VIII del 30% al 60%.

### Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra la hemorragia en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos más cortos o dosis más altas.

### Infusión continua

Antes de la cirugía, debe realizarse un análisis farmacocinético para obtener una estimación de la depuración.

La velocidad inicial de infusión se puede calcular de la siguiente manera:

**Depuración x nivel deseado del estado estacionario = velocidad de infusión (UI/kg/h).**

Después de las 24 horas iniciales de infusión continua, la depuración debe calcularse de nuevo todos los días, usando la ecuación de estado estacionario con la concentración medida y la velocidad de infusión conocida.

### Población pediátrica

Un estudio clínico que se llevó a cabo en 15 pacientes de 6 años de edad o menos no identificó ningún requisito de dosificación especial para los niños. Tanto para el tratamiento como para la profilaxis, la posología es la misma en adultos y niños.

### Inducción de Tolerancia Inmune

Se encuentran disponibles datos provisionales de un estudio en curso iniciado por un investigador para documentar sistemáticamente a los pacientes que reciben terapia ITI con OCTANATE®. El régimen de dosificación de OCTANATE® depende del caso, bajo la dirección del centro de tratamiento para cada individuo. Los respondedores bajos (inhibidores <5 BU) generalmente reciben 50-100 UI de FVIII/kg de peso corporal al día, o cada dos días, y los que tienen alta respuesta (inhibidores ≥ 5 BU) 100-150 UI de FVIII/kg de peso corporal cada 12 horas. Los títulos de inhibidor se miden hasta dos veces por semana durante los 3 meses iniciales y luego una vez por visita programada de 3 meses en el centro de tratamiento durante la duración de la terapia. Durante 36 meses, el resultado de la terapia con ITI se determina de acuerdo con 3 criterios secuenciales, que incluyen el título de inhibidor negativo (<0.6 BU), la recuperación normalizada del FVIII y la semivida normalizada del FVIII. En un análisis intermedio de los 69 pacientes tratados hasta ahora con OCTANATE® a través de ITI, 49 pacientes completaron el estudio. En los pacientes en los que el inhibidor se eliminó con éxito, las tasas de sangrado mensual se redujeron significativamente.

### Método de administración

Uso intravenoso.

Se recomienda no administrar más de 2-3 mL por minuto.

### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No existen interacciones de productos del factor VIII de la coagulación humano con otros medicamentos.

### **Uso en embarazo y lactancia:**

No se han realizado estudios de reproducción en animales con el factor VIII. Debido a que son raros los casos de mujeres con hemofilia A, no se dispone de experiencia sobre la utilización del

factor VIII durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, el factor VIII debe ser utilizado durante el embarazo y la lactancia sólo si está claramente indicado.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:**

No se han reportado hasta la fecha.

#### **Sobredosis:**

No se han registrado síntomas de sobredosis.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: B02BD02

Grupo farmacoterapéutico: B - sangre y órganos formadores de sangre, B02 - antihemorrágicos, B02B - vitamina K y otros hemostáticos, B02BD - factores de la coagulación sanguínea

El complejo factor VIII/ factor de von Willebrand consta de dos moléculas (FVIII y FvW) con diferentes funciones fisiológicas. Cuando se infunde en un paciente hemofílico, el factor VIII se une al factor de von Willebrand en la circulación del paciente.

El factor VIII activado actúa como un cofactor para el factor IX activado, acelerando la conversión del factor X al factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina luego convierte el fibrinógeno en fibrina y puede formarse un coágulo.

La hemofilia A es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea relacionado con el sexo debido a la disminución de los niveles de factor VIII:C y produce sangrado profuso en las articulaciones, los músculos o los órganos internos, espontáneamente o como resultado de traumatismos accidentales o quirúrgicos. Mediante la terapia de reemplazo se aumentan los niveles plasmáticos de factor VIII, lo que permite una corrección temporal de la deficiencia de factor y la corrección de las tendencias hemorrágicas.

Es de destacar que la tasa de hemorragia anualizada (ABR) no es comparable entre diferentes concentrados de factor y entre diferentes estudios clínicos.

#### Pacientes no tratados previamente

El desarrollo de anticuerpos contra el FVIII se produce principalmente en pacientes no tratados previamente (PUP). En un estudio prospectivo abierto que evaluó la inmunogenicidad de Octanate en PUP, se incluyeron 51 pacientes. 20 pacientes fueron tratados principalmente a demanda y 31 pacientes fueron tratados profilácticamente. 44 pacientes cumplieron los criterios para evaluar la inmunogenicidad (es decir, > 50 ED y FVIII:C <1%). Los inhibidores desaparecieron durante el tratamiento regular con OCTANATE® sin un cambio en la dosis o la frecuencia del tratamiento en dos de cada cinco pacientes con inhibidores (uno con un título alto y otro con un inhibidor de título bajo). Todos los inhibidores se detectaron en pacientes tratados a demanda. Los tiempos medios para el desarrollo de inhibidores de títulos altos y títulos bajos fueron de 10 ED (rango 3-19) y 48 ED, respectivamente.

OCTANATE® está siendo evaluado para la inducción de la terapia de inducción de tolerancia inmune (ITI) en un estudio clínico observacional en curso.

En un análisis intermedio de los 69 pacientes tratados hasta ahora con Octanate a través de ITI, 49 pacientes completaron el estudio. En los pacientes en los que el inhibidor se eliminó con éxito, las tasas de sangrado mensual se redujeron significativamente.

### Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

El factor VIII de la coagulación de plasma humano (a partir del concentrado) es un componente normal del plasma humano y actúa como el factor VIII endógeno. Después de la inyección del producto, aproximadamente de dos tercios a tres cuartos del factor VIII permanecen en la circulación. El nivel de actividad del factor VIII alcanzado en plasma debe situarse entre el 80 % y el 120 % de la actividad del factor VIII esperada.

La actividad del factor VIII plasmático disminuye de modo exponencial en dos fases. En la fase inicial, la distribución ente los compartimentos intravascular y otros (fluidos corporales) tiene lugar con una vida media de eliminación del plasma de 3 a 6 horas. En la siguiente fase, más lenta, (la cual, probablemente, refleja el consumo del factor VIII) la vida media varía entre 8 y 20 horas con una media de 12 horas. Esta corresponde con la vida media biológica real.

Para OCTANATE® 500 UI se obtuvieron los siguientes resultados en dos estudios farmacocinéticos con 10 y 14 pacientes hemofílicos A, respectivamente:

	Recuperación (% x UI <sup>-1</sup> x kg)	AUC* <sub>norm</sub> (% x h x UI <sup>-1</sup> x kg)	Vida media (h)	MRT** (h)	Aclaramiento (ml x h <sup>-1</sup> x kg)
Estudio 1 n = 10 Media ± DE***	2,4 ± 0,36	45,5 ± 17,2	14,3 ± 4,01	19,6 ± 6,05	2,6 ± 1,21
Estudio 2 n = 14 Media ± DE***	2,4 ± 0,25	33,4 ± 8,50	12,6 ± 3,03	16,6 ± 3,73	3,2 ± 0,88

\*AUC: Área bajo la curva

\*\*RMT: Tiempo medio de residencia

\*\*\*DE: Desviación estándar

### Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos toxicológicos disponibles en el tri-n-butilfosfato (TNBP) y polisorbato 80 (tween 80), los reactivos utilizados en el método solvente / detergente (SD) de inactivación viral durante la fabricación de OCTANATE® 500 UI, aunque limitado para este último, indican que la ocurrencia de efectos adversos son poco probables en las exposiciones humanas previstas.

Incluso en muchas ocasiones la dosis recomendada en humanos por kilogramo de peso corporal de estos reactivos no muestra efectos tóxicos en los animales de laboratorio. No se observó potencial mutagénico para alguna de las dos sustancias.

### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

El producto reconstituido debe utilizarse inmediatamente y desecharse el remanente.

#### Instrucciones para la reconstitución

1. Atemperar a temperatura ambiente el disolvente (agua para inyectables) y el concentrado en los bulbos cerrados. Debe mantenerse esta temperatura durante la reconstitución. Si para atemperar se utiliza un baño de agua, se debe prestar atención para evitar que el agua entre

en contacto con los tapones de goma o con las cápsulas de los bulbos. La temperatura del baño no debe exceder los 37 °C.

2. Retirar las cápsulas del bulbo de concentrado y del bulbo de agua para inyección y limpiar los tapones de goma con los apósitos de alcohol.
3. Retirar la tapa protectora de la punta más corta de la aguja de doble punta asegurándose de no tocar la punta expuesta de la aguja. A continuación, perforar el centro del tapón de goma del bulbo de agua con la aguja sostenida verticalmente. Para extraer completamente el líquido del bulbo de agua, la aguja debe ser introducida en el tapón de goma de tal forma que solamente penetre el tapón y sea visible en el bulbo.
4. Retirar la tapa protectora del extremo largo de la aguja de doble punta asegurándose de no tocar la punta expuesta de la aguja. Sujetar el bulbo de agua boca abajo por encima del bulbo de concentrado y perforar con la aguja rápidamente el centro del tapón de goma del bulbo de concentrado. El vacío dentro del bulbo de concentrado succiona el agua.
5. Retirar la aguja de doble punta con el bulbo de agua vacío del bulbo de concentrado, a continuación, rotar lentamente el bulbo de concentrado hasta que éste se disuelva completamente. OCTANATE® 500 UI se disuelve rápidamente a temperatura ambiente formando una solución transparente. El tiempo de reconstitución es inferior a 10 minutos a temperatura ambiente.

Después de la reconstitución con el disolvente suministrado, OCTANATE® 500 UI se administra por vía intravenosa.

La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No utilizar soluciones turbias o con depósitos. Los medicamentos reconstituídos deben ser inspeccionados visualmente para detectar posibles partículas y decoloración antes de su administración.

La solución de reconstitución debe utilizarse inmediatamente y sólo en una ocasión.

#### Instrucciones para la inyección

Como medida de precaución, el pulso de los pacientes debe ser determinado antes y durante la inyección del factor VIII. Si hay un incremento marcado del pulso debe ser reducida la velocidad de inyección o debe ser interrumpida la administración.

1. Después de haber reconstituído el concentrado en la forma descrita anteriormente, retirar la tapa protectora de la aguja filtro y perforar el tapón de goma del bulbo de concentrado.
2. Retirar la cápsula de la aguja filtro y acoplar la jeringa.
3. Situar el bulbo con la jeringa acoplada boca abajo y arrastrar la solución dentro de la jeringa.
4. Desinfectar la zona de inyección con un apósito de alcohol.
5. Retirar la aguja filtro de la jeringa y acoplar la aguja de inyección en la jeringa.
6. Inyectar la solución por vía intravenosa a una velocidad lenta de 2 - 3 mL por minuto.

Los pacientes que utilizan más de un bulbo de concentrado de OCTANATE® 500 UI pueden utilizar la misma aguja de inyección y la misma jeringa, pero la aguja filtro es para un solo uso.

Utilizar siempre una aguja filtro al transferir la solución a una jeringa.

Todo producto sin utilizar o material sobrante deberá procesarse de acuerdo con los requisitos locales.

**Fecha de aprobación / revisión del texto: 2021-11-10**