

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ENOXAPARINA SÓDICA
Forma farmacéutica:	Solución para inyección SC, Intravascular
Fortaleza:	10,0 mg/0,1 mL
Presentación:	Estuche por 2 jeringuillas precargadas de vidrio incoloro con 0,4 ó 0,6 mL cada una.
Titular del Registro Sanitario, país:	YOO YOUNG PHARMACEUTICAL CO., LTD., CHUNGCHEONGBUK-DO, KOREA.
Fabricante, país:	YOO YOUNG PHARMACEUTICAL CO., LTD, CHUNGCHEONGBUK-DO, KOREA.
Número de Registro Sanitario:	M-17-163-B01
Fecha de Inscripción:	20 de noviembre de 2017
Composición:	
Cada mL contiene:	
Enoxaparina sódica (eq. a 10 000 UI)	100,0 mg
agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. No congelar.

Indicaciones terapéuticas:

Prevención de la trombosis venosa en particular aquellos que puede asociarse con operación quirúrgica.

Prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida con o sin embolia pulmonar.

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, administrada conjuntamente con aspirina.

Profilaxis del tromboembolismo venoso profundo en pacientes que tienen riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a inmovilidad severa durante enfermedades agudas, incluyendo insuficiencia cardíaca, fallo respiratorio, infecciones severas o enfermedades reumáticas.

Tratamiento de infarto miocárdico con elevación ST.

Contraindicaciones:

La Enoxaparina sódica Inyección está contraindicada en los siguientes casos:

Hipersensibilidad a enoxaparina sódica, heparina o sus derivados incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular.

Hemorragias activas o serios trastornos de la coagulación sanguínea.

Historia o presencia de trombocitopenia después de la administración de enoxaparina u otra heparina.

Condiciones con un alto riesgo de hemorragia incontrolada.

Endocarditis bacteriana aguda.

Episodios cerebrovasculares (excepto si hay embolismos sistémicos).

Úlcera gastrointestinal activa.

Anestesia locorregional en procedimientos quirúrgicos optativos.

Precauciones:

Está prohibido el uso intramuscular.

Como con cualquier tratamiento con otro anticoagulante, debe usarse con precaución en pacientes con riesgo de hemorragia, tales como: Hipertensión arterial severa no controlada, hemostasis afectada, ataque isquémico reciente, historia reciente de hemorragia gastrointestinal, neurocirugía o cirugía oftálmica reciente y retinopatía diabética.

Hemorragia en el anciano: Pacientes ancianos (especialmente pacientes de 80 años y más) pueden tener un riesgo incrementado para las complicaciones de hemorragia con rangos de dosis terapéuticos. Se aconseja el monitoreo clínico cuidadoso.

Daño renal: En pacientes con daño renal, hay un incremento en la exposición de enoxaparina sódica, la cual incrementa el riesgo de hemorragia. Puesto que la exposición de enoxaparina sódica se aumenta significativamente en pacientes con daño renal severo (creatinina < 30 ml/min), se recomienda un ajuste de la dosis para rangos de dosis profilácticos y terapéuticos. Se aconseja el monitoreo clínico cuidadoso, aunque no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con daño renal moderado (de 30 a 50 ml/min) y leve (de 50 a 80 ml/min).

Daño hepático.

Bajo peso: Se ha observado un incremento de la exposición de enoxaparina sódica con dosis profilácticas y terapéuticas (no ajustadas para el peso) en pacientes de bajo peso corporal (< 45 kg en mujeres) y (< 57 kg en hombres), la cual puede conducir a un riesgo alto de hemorragia, por lo tanto, se recomienda monitoreo clínico cuidadoso en estos pacientes.

Monitoreo del conteo de plaquetas: Existe el riesgo de trombocitopenia inducida por heparina (tipo II), tanto con heparinas de bajo peso molecular como fraccionada. Si ocurriera trombocitopenia (tipo II), esta aparece usualmente de 5 a 21 días siguientes al comienzo del tratamiento con enoxaparina sódica. Se recomienda conteo completo sanguíneo periódicamente, incluyendo conteo de plaquetas y sangre oculta en heces fecales durante el curso del tratamiento con Enoxaparina. Si se observa una disminución significativa del conteo de plaquetas (30 a 50 %), el tratamiento debe ser interrumpido y se debe cambiar para otra terapia.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Para evitar errores durante el tratamiento, no se puede intercambiar su uso (unidad por unidad) con la heparina u otra heparina de bajo peso molecular porque difieren en el proceso de fabricación, distribución del peso molecular, actividad de anti-Xa y anti-IIa, unidades y dosis. Cada uno de estos medicamentos tiene indicaciones propias para su uso.

Como con otros anticoagulantes, se reportan casos de hematomas epidurales cuando se asocia el uso de Enoxaparina y anestesia epidural/espinal. El riesgo de estos eventos es mayor cuando se utilizan catéteres epidurales postoperatorios o el uso concomitante de

medicamentos adicionales que afectan la hemostasia como los AINES. También parece incrementarse el riesgo por punciones traumáticas o repetidas.

Para reducir el riesgo de hemorragia en el canal espinal, debe considerarse el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica cuando se programa o usa anestesia epidural/espinal concomitantemente. Es mejor realizar la colocación y extracción del catéter antes de la administración de enoxaparina. De otra manera, es importante que esto ocurra cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sódica es bajo. La colocación y extracción del catéter debe aplazarse por 12 horas después de la administración de la dosis profiláctica de enoxaparina para trombosis venosa, donde los pacientes reciben altas dosis de enoxaparina sódica, requerirán más dilación, ejemplo, como mínimo 24 horas después de la dosis más reciente de enoxaparina sódica en condiciones de permitir la normalización del estado de coagulación del paciente. La dosis subsiguiente no debe darse antes de 2 horas después de extraer el catéter. Debe instruirse a los pacientes para informar a su médico si experimentan cualquier signo o síntoma anterior. Si se sospechan síntomas o signos de hematomas epidurales, son necesarios la diagnosis urgente y el tratamiento incluyendo la descompresión del cordón espinal.

Trombocitopenia inducida por Heparina (HIT):

La enoxaparina sódica no debe usarse en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por Heparina (tipo II), con o sin trombosis debido a que el riesgo de ocurrencia puede permanecer por algunos años.

Para minimizar el riesgo de hemorragia durante la instrumentación vascular en el tratamiento de la angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q e infarto miocárdico con elevación ST, deben respetarse los intervalos recomendados entre las dosis de enoxaparina sódica. Es importante alcanzar la hemostasia local en el sitio de la inyección después de la intervención coronaria percutánea. Si se usa un dispositivo cerrado, la sonda debe retirarse inmediatamente. Si se usa método de compresión manual, la sonda de acceso vascular debe retirarse 6 horas después de la última inyección de Enoxaparina SC/IV. Si debe continuarse el tratamiento, la próxima dosis programada debe administrarse no antes de 6 a 8 horas después de remover la sonda. El sitio del procedimiento debe observarse por signos de hemorragia o formación de hematoma.

Prótesis valvulares cardíacas: Se han reportado casos aislados de trombosis en pacientes portadores de prótesis valvulares cardíacas que han recibido enoxaparina sódica como trombotprofilaxis. Factores de confusión, incluyendo enfermedades subyacentes y datos clínicos insuficientes, limitan la evaluación en quienes la trombosis ha conducido a la muerte fetal y materna.

Con altas dosis, pueden ocurrir incrementos en el tiempo de tromboplastina parcial activado y el tiempo de coagulación activado. Estos incrementos no se correlacionan linealmente con el aumento de la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica y por lo tanto estas pruebas por monitoreo de la actividad de enoxaparina son inadecuadas e inseguras.

Se ha observado incremento en la exposición de enoxaparina en los siguientes casos:

Pacientes geriátricos, Disfunción renal, Tratamiento continuado por más de 10 días, Método de tratamiento no aprobado y Bajo peso corporal (< 40 kg).

Efectos indeseables:

Hemorragia: esto puede ocurrir durante el tratamiento con enoxaparina sódica en presencia y asociado con factores de riesgo, tales como: lesiones orgánicas propensas a

sangrar, procedimientos invasivos o el uso de medicamentos que afecten la hemostasia. Debe investigarse el origen del sangramiento y establecerse el tratamiento adecuado.

Se han reportado casos de hemorragias de gran importancia incluyendo hemorragia retroperitoneal e intracraneal, alguno de estos casos fatales.

Se han reportado casos de hematoma neuroaxial con el uso concurrente de enoxaparina y anestesia espinal/epidural o punción espinal, lo cual puede dar lugar a varios grados de daño neurológico, incluyendo parálisis a largo plazo o permanente.

Trombocitopenia: Se ha reportado trombocitopenia asintomática, transitoria, moderada (tipo I) durante los primeros días de tratamiento. Han habido casos raros de trombocitopenia alérgica con o sin trombosis.

Reacciones locales: Después de la inyección subcutánea de Enoxaparina se han reportado dolor, irritación local leve en el sitio de la inyección. Raramente, se han observado nódulos e inflamación severa, las cuales no son císticos cerrados de enoxaparina sódica, en el sitio de la inyección. Ellos se resuelven después de pocos días y no deben causar la interrupción del tratamiento. Se han reportado casos excepcionales de necrosis dérmica en el sitio de la inyección con heparina y heparinas de bajo peso molecular. Estos fenómenos están usualmente precedidos por púrpura y placas eritematosas, infiltradas y dolorosas y tiene que interrumpirse el tratamiento.

Otros: Se han reportado muy raros casos de vasculitis cutánea.

Posología y método de administración:

Profilaxis de trombosis venosa:

Para el caso de cirugía con riesgo trombogénico moderado y cuando los pacientes no muestran riesgo tromboembólico mayor, la dosis recomendada es de 20 mg (0,2 ml) por inyección subcutánea única diaria. En cirugía general, la primera inyección debe administrarse aproximadamente 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En el caso de cirugía con alto riesgo de trombo-embolismo (cirugía de cadera y rodilla) y/o en pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, la dosis debe ser 40 mg (0,4 ml) por inyección subcutánea única diaria. En cirugía ortopédica, la primera inyección debe administrarse 12 horas antes.

El tratamiento con Enoxaparina generalmente se prescribe por un período promedio de 7 a 10 días o hasta que el riesgo de trombosis haya disminuido.

Prevención de trombos extracorpóreos durante Hemodiálisis:

La dosis recomendada es de 1 mg/kg (100 UI/kg) introducida en la línea arterial del circuito al inicio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis generalmente es suficiente para una sesión de 4 horas; si en el evento se encuentran anillos de fibrina, debe administrarse una dosis posterior de 0,5 a 1 mg/kg (de 50 a 100 UI/kg).

Para pacientes de alto riesgo de hemorragia debe reducirse la dosis a 0,5 mg/kg (50 UI/kg) para doble acceso vascular o 0,75 mg/kg (75 UI/kg) para un solo acceso vascular.

Tratamiento de angina inestable e infarto del miocardio sin onda Q:

Debe administrarse una dosis de 1 mg/kg subcutáneamente cada 12 horas, conjuntamente con aspirina (100 a 325 mg diarios por vía oral).

El tratamiento recomendado debe prescribirse por un período de 2 días, hasta la estabilización clínica del paciente. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.

Tratamiento profiláctico de de trombosis venosa en pacientes hospitalizados:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es 40 mg en dosis única subcutánea. Se prescribe el tratamiento por 6 días como mínimo y se continúa hasta que se complete el retorno a la ambulación, por un máximo de 14 días.

Cuando un paciente está juzgado a ser clínicamente de riesgo significativo continuo por eventos tromboembólicos por más de 14 días, debe tomarse la decisión en una base individual, de prolongar el tratamiento.

Tratamiento de infarto miocárdico con elevación ST:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es una sola en bolo IV de 30 mg más 1 mg/kg S.C., seguida por 1 mg/kg subcutáneamente cada 12 horas (Máx. 100 mg solo para cada una de las primeras dos dosis S.C., seguida por 1 mg/kg S.C. para las dosis restantes). Para la dosificación en pacientes ≥ 75 años, ver sección de Ancianos.

Cuando se administra conjuntamente con un tromboembólico (específico o no específico para fibrina), la enoxaparina debe darse entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio del tratamiento fibrinolítico. Todos los pacientes deben recibir ácido acetil salicílico (ASA) tan pronto como se identifique que están teniendo infarto miocárdico con elevación ST y mantenerse bajo (75 a 325 mg una vez por día) a menos que se contraindique.

La duración recomendada del tratamiento de enoxaparina sódica es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, cualquiera que llegue primero.

Para los pacientes manejados con intervención coronaria percutánea: si la última administración de enoxaparina SC fue dada en menos de 8 horas antes de inflar el balón, no se necesita dosificación adicional. Si la última administración de enoxaparina SC fue realizada en más de 8 horas antes de inflar el balón, debe administrarse un bolo IV de 0,3 mg/kg de enoxaparina sódica.

Método de administración:

La inyección debe realizarse preferiblemente cuando el paciente está en decúbito supino. La Enoxaparina sódica se administra por inyección S.C. profunda. La administración debe alternarse entre el anterolateral izquierdo y derecho o la pared abdominal posterolateral. La aguja se introduce verticalmente en toda su longitud, en el espesor de un pliegue cutáneo tomado entre el pulgar y el índice. Este pliegue no debe soltarse hasta que se complete la inyección.

Vía de administración: Subcutánea e intravascular.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Los estudios clínicos no revelaron los efectos adversos que causarían las interacciones medicamentosas. La enoxaparina sódica debe administrarse con extrema precaución en combinación con los siguientes medicamentos, debido a la posibilidad de interacción con los mecanismos de coagulación de la sangre: anticoagulantes, inhibidores plaquetarios incluido el ácido acetilsalicílico (y sus derivados), AINEs (incluyendo ketorolaco y trometamina), ticlopidina, clopidogrel, dipiridamol, o sulfpirazona, dextrano 40, glucocorticoides, otros agentes antiplaquetarios incluidos los antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: Categoría B:

Estudios en animales no muestran evidencia de efectos teratogénicos o fetotoxicidad debido a la Enoxaparina. En la rata embarazada, la transferencia 35S-enoxaparina sódica que atraviesa la placenta materna al feto es mínima. En humanos no hay evidencia de que la enoxaparina sódica atraviese la barrera placentaria en el segundo trimestre de embarazo. No hay información disponible concerniente al primer y tercer trimestre. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y debido a que los estudios en animales no siempre son predictivos para los humanos, este medicamento se debe utilizar en el embarazo solamente si es necesario.

En un estudio clínico de embarazadas con prótesis valvular mecánica cardíaca con enoxaparina sódica (1 mg/kg) para prevenir el embolismo, dos mujeres desarrollaron coágulos resultando en bloqueo de la válvula y conduciendo a la muerte. En la ausencia de dosificación adicional, información de eficacia y seguridad en estas circunstancias, no se recomienda el uso en embarazadas con prótesis valvular mecánica cardíaca

Lactancia:

En ratas, la concentración de enoxaparina sódica-35S o sus metabolitos declarados es muy baja en la leche. Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche humana. Es improbable la absorción oral de enoxaparina sódica, no obstante, se debe tener mucho cuidado cuando se administra Enoxaparina en las mujeres que amamantan.

Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la Enoxaparina sódica en niños.

Ancianos

Pacientes ancianos (especialmente pacientes de 80 años y más) pueden tener un riesgo incrementado para las complicaciones de hemorragia con rangos de dosis terapéuticos. Se aconseja el monitoreo clínico cuidadoso.

Debe considerarse la función renal en pacientes de 75 años y más, antes del tratamiento de Enoxaparina sódica.

Aclaramiento de creatinina = $(140 - \text{edad}) \times \text{peso corporal} / (0,814 \times \text{creatinina en sangre})$

No se recomienda dosis de 4000 UI de anti-Xa (40 mg) para insuficiencia renal severa.

Se recomienda monitoreo cerrado de pacientes ancianos de bajo peso corporal (< 40 kg) y aquellos predispuestos a la función renal disminuida.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Por lo general, no se espera que el consumo de grandes cantidades de enoxaparina sódica tenga consecuencias serias debido a la absorción baja del medicamento por el estómago y el intestino.

Una sobredosis accidental de Enoxaparina en inyección después de haber sido administrada puede llevar a complicaciones hemorrágicas. La inyección de Enoxaparina sódica se neutraliza en gran parte con una inyección intravenosa lenta de sulfato de protamina (solución 1 %). La dosis de sulfato de protamina debe ser igual a la dosis inyectada de Enoxaparina: 1 mg de sulfato de protamina se debe administrar para neutralizar 1 mg de Enoxaparina sódica, si esta fue administrada en las 8 horas anteriores. Se administrará una infusión de 0,5 mg de protamina por 1 mg de Enoxaparina, si la Enoxaparina sódica se administró en más de 8 horas antes de la administración de la protamina, o si se determina que se requiere otra dosis. Después de 12 horas de la inyección de Enoxaparina sódica, no se requiere administrar sulfato de protamina. Sin embargo, incluso con dosis altas de protamina, la actividad del anti-Factor Xa nunca se

neutraliza por completo (60% como máximo). De esta manera, se mantiene el efecto anti trombótico.

Propiedades farmacodinámicas:

Propiedades farmacodinámicas:

La Enoxaparina es una heparina de bajo peso molecular 4 500 daltons aproximadamente, en la cual las actividades antitrombóticas y anticoagulantes se han disociado de la heparina estándar. El medicamento es una sal sódica.

En sistema purificado in vitro, la enoxaparina tiene una alta actividad anti-Xa (100 UI/mg aproximadamente) y baja anti-IIa o actividad antitrombótica (aproximadamente 28 UI/mg), con una relación de 3,6. Estas actividades anticoagulantes están mediadas a través de la antitrombina III (ATIII) resultando en actividades antitrombóticas en humanos.

Más allá de estas actividades anti Xa/IIa, se han identificado propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias adicionales de la enoxaparina en sujetos saludables y en pacientes fuera de modelos no clínicos.

Estos incluyen otros factores de inhibición dependientes de ATIII semejantes al factor VIIa, inducción de liberación del factor tisular de tromboplastina o factor III, además de la liberación reducida del factor de Von Willebrand del endotelio vascular en la circulación sanguínea. Estos factores se conoce que contribuyen al efecto antitrombótico global de la enoxaparina.

Cuando se usa en el tratamiento profiláctico, la enoxaparina sódica no afecta significativamente el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado. Cuando se usa como tratamiento curativo, el tiempo de tromboplastina parcial activado puede prolongarse por 1,5 a 2,2 veces el tiempo de control de la actividad pico.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Características generales

Los parámetros farmacocinéticos se han estudiado en términos del curso de tiempo de la actividad anti-Xa en plasma y también por actividad IIa, a los rangos de dosis recomendados después de la administración SC de una dosis única o dosis repetidas y después de administración única IV.

La determinación cuantitativa anti-Xa y las actividades farmacocinéticas anti- IIa se condujeron por métodos amidolíticos validados.

Absorción:

La biodisponibilidad de la enoxaparina sódica después de una inyección SC es de un 100 %, basada en la actividad anti-Xa.

Pueden usarse regímenes de dosis y formulaciones diferentes.

El nivel promedio máximo de actividad anti-Xa se observa a las 3 a 5 horas de la inyección subcutánea y logra aproximadamente 0,2; 0,4; 1,0 y 1,3 UI anti Xa/ml seguido a la administración de dosis únicas SC de 2 000 UI; 4 000 UI; 100 UI/kg y 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg y 1,5 mg/kg), respectivamente.

Una administración en bolo IV de 3000 UI (30 mg) seguida inmediatamente por una SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas proporciona un nivel inicial máximo de actividad anti-Xa de 1,16 UI/ml (n=16) y exposición promedio correspondiente al 88 % de los niveles de estado estable. El nivel de estado estable se alcanza en el segundo día de tratamiento.

Después de la administración SC repetida de 4 000 UI (40 mg) una vez al día y 150 UI/kg (1,5 mg/kg) en regímenes de una vez por día en voluntarios sanos, se alcanza el estado estable en el segundo día con una relación de exposición promedio de alrededor de 15 % más alto que seguido a una dosis única.

Después de la administración SC repetida de 100 UI/kg (1 mg/kg) en régimen de dos veces diariamente, se alcanza el estado estable en el tercero y cuarto día con exposición promedio de alrededor de 65 % más alto que seguido a una dosis única y el promedio máximo y el punto más bajo de los niveles anti-Xa de aproximadamente 1,2 y 0,52 UI/ml, respectivamente.

El volumen de inyección y la concentración de la dosis sobre el rango de 100 a 200 mg/ml no afectan los parámetros farmacocinéticos en voluntarios sanos.

La farmacocinética de la Enoxaparina es lineal en el rango de dosis recomendadas.

La variabilidad intra-paciente e inter-paciente es baja. Seguido a la administración SC repetida no tiene lugar la acumulación.

La actividad plasmática anti-IIa después de la administración SC es aproximadamente 10 veces más baja que la actividad anti-Xa. El nivel promedio máximo anti-IIa se observa aproximadamente de la 3 a 4 horas siguientes a la inyección SC y alcanza 0,13 y 0,19 UI/ml seguido a administraciones repetidas de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces por día y 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, respectivamente.

Distribución:

El volumen de distribución de la actividad anti-Xa de la enoxaparina sódica es aproximadamente 4,3 litros y es cercano al volumen de sangre.

Biotransformación:

Enoxaparina se metaboliza fundamentalmente en el hígado por desulfatación y/o despolimerización de las especies de bajo peso molecular y con potencia biológica muy reducida.

Eliminación:

La Enoxaparina sódica es un medicamento de bajo aclaramiento con aclaramiento promedio en anti-Xa del plasma de 0,74 l/h después de 6 horas de una infusión IV de 150 UI/kg (1,5 mg/kg).

La eliminación aparece monofásica con una semivida de alrededor de 5 horas después de una dosis SC única y de 7 horas después de dosis repetidas.

El aclaramiento renal de los fragmentos activos representa alrededor del 10 % de la dosis administrada y la excreción renal total de fragmentos activos y no activos, el 40 % de la dosis.

Poblaciones especiales

Ancianos

Pacientes ancianos (especialmente pacientes de 80 años y más) pueden tener un riesgo incrementado para las complicaciones de hemorragia con rangos de dosis terapéuticos. Se aconseja el monitoreo clínico cuidadoso.

Debe considerarse la función renal en pacientes de 75 años y más, antes del tratamiento de Enoxaparina sódica.

Aclaramiento de creatinina = $(140 - \text{edad}) \times \text{peso corporal} / (0,814 \times \text{creatinina en sangre})$

No se recomienda dosis de 4000 UI de anti-Xa (40 mg) para insuficiencia renal severa.

Se recomienda monitoreo cerrado de pacientes ancianos de bajo peso corporal (< 40 kg) y aquellos predispuestos a la función renal disminuida.

Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la Enoxaparina sódica en niños.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 20 de noviembre de 2017.