

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

### 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Tissucol Duo 2,0 ml

Tissucol Duo 5,0 ml

Sistema adhesivo de fibrina de dos componentes congelado, tratado por vapor.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

- Solución de Tissucol:

1 ml de solución contiene:

Proteína total:	100-130 mg
Proteína coagulable:	75-115 mg
Compuesta de:	
Fibrinógeno	70-110 mg
Plasmafibronectina	2-9 mg
Factor XIII	10-50 U <sup>1</sup>
Plasminógeno	40-120 µg
Aprotinina bovina	3000 UIK <sup>2</sup>

- Solución de Trombina:

1 ml de solución contiene:

Trombina humana	500 UI <sup>3</sup>
Cloruro cálcico	40 µmol

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Dos soluciones congeladas en jeringas precargadas

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tissucol Duo está indicado en el tratamiento coadyuvante para conseguir la hemostasia en hemorragias en sábana, sellado y/o adhesión de tejido en intervenciones quirúrgicas. En ocasiones se aplica asociado a materiales biocompatibles, tales como colágeno.

#### 4.2 Posología y forma de administración

El uso de Tissucol Duo se limita a cirujanos experimentados que hayan sido debidamente formados acerca del uso de Tissucol Duo.

##### 4.2.1 Dosificación

La dosis requerida del adhesivo de fibrina, Tissucol Duo, depende del tamaño de la superficie a sellar o recubrir o del tamaño del defecto que se vaya a rellenar y del método de aplicación.

<sup>1</sup> Una unidad de Factor XIII corresponde a la cantidad de Factor XIII contenida en 1 ml de plasma normal fresco.

<sup>2</sup> 1 UFE (Unidad de Farmacopea Europea) corresponde a 1800 UIK (Unidades Inactivador Kalidinogenasa)

<sup>3</sup> Una Unidad Internacional (UI) de Trombina está definida como la actividad contenida en 0,0853 mg del Primer Estándar Internacional de Trombina Humana

Como guía un Tissucol Duo 2,0 ml (2 ml de solución de Tissucol más 2 ml de solución de Trombina) será suficiente como mínimo para el sellado de superficies de un área de 20 cm<sup>2</sup>.

Cuando el adhesivo se aplica con equipo pulverizador, la misma cantidad será suficiente para cubrir un área de 25 cm<sup>2</sup> a 200 cm<sup>2</sup>, dependiendo de la indicación y del caso concreto.

Para evitar la excesiva formación de tejido de granulación y para asegurar la gradual absorción del Adhesivo de Fibrina, debe aplicarse una capa delgada de solución Tissucol-Trombina.

#### **4.2.2 Método de Aplicación**

Para uso epilesional (tópico). No inyectar.

Tissucol Duo no se debe aplicar por vía intravascular.

Se debe evitar la aplicación secuencial separada de los dos componentes de Tissucol Duo.

Para garantizar un uso seguro y óptimo de Tissucol Duo para la aplicación por pulverización se deben seguir las siguientes recomendaciones:

En cirugía de heridas abiertas: se debe utilizar un equipo con regulador de presión que proporcione una presión máxima que no supere los 2,0 bares (28,5 psi).

En procedimientos laparoscópicos o mínimamente invasivos: se debe utilizar un equipo con regulador de presión que proporcione una presión máxima que no supere los 1,5 bares (22 psi) y utilice como gas únicamente dióxido de carbono.

Antes de aplicar Tissucol Duo es necesario secar la superficie de la herida utilizando para ello una técnica estándar (por ejemplo, aplicación intermitente de compresas, torundas, el uso de dispositivos de succión).

Tissucol Duo se debe reconstituir y administrar exactamente como se especifica en las instrucciones y sólo con los equipos recomendados para este producto (ver sección 6.6).

Para la aplicación por pulverización, ver secciones 4.4 y 6.6, que incluyen recomendaciones específicas relativas a la presión y a la distancia del tejido adecuadas para cada procedimiento quirúrgico y longitud de la punta aplicadora.

#### **4.3 Contraindicaciones**

No está indicado el tratamiento de hemorragias arteriales o venosas masivas e intensas únicamente con Tissucol Duo.

No se debe aplicar por vía intravascular.

Hipersensibilidad conocida a proteínas bovinas (aprotinina).

#### **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo**

- En dos estudios retrospectivos, no aleatorizados en cirugía de bypass coronario, los pacientes que recibieron adhesivo de fibrina mostraron un incremento estadísticamente significativo del riesgo de mortalidad. Aunque estos estudios no proporcionaron una determinación de causalidad, no puede excluirse el incremento del riesgo asociado con el uso de Tissucol Duo en estos pacientes. Por tanto, debe tomarse precaución adicional para evitar la administración intravascular accidental de este producto.
- Tissucol Duo no debe ser aplicado intravascularmente, ya que puede dar lugar a reacciones anafilácticas y/o complicaciones tromboembólicas, que pueden suponer un riesgo vital. Tissucol

Duo debe ser aplicado con precaución para minimizar cualquier riesgo de aplicación intravascular especialmente en cirugía de bypass coronario.

- **Aplicar Tissucol Duo en capa fina. Un coágulo excesivamente grueso puede interferir negativamente en la eficacia del producto y en el proceso de cicatrización de la herida.**
- **Se han producido casos de embolia gaseosa (aire o gas) que pueden ser graves o poner en peligro la vida asociados al uso de equipos pulverizadores que incorporan un regulador de presión para aplicar los adhesivos tisulares de fibrina. Estos casos parecen estar relacionados con el uso de equipos pulverizadores a presiones superiores a las recomendadas y/o a una distancia muy próxima a la superficie tisular. El riesgo parece ser mayor cuando los adhesivos tisulares de fibrina se pulverizan con aire, en comparación con CO<sub>2</sub> y, por lo tanto, no se puede excluir con Tissucol Duo cuando se pulveriza durante una intervención quirúrgica de una herida abierta.**
- **Al aplicar Tissucol Duo con un equipo pulverizador, se debe asegurar de que la presión se encuentra en el intervalo de presión recomendado por el fabricante del equipo pulverizador (ver tabla en la sección 4.2 para conocer los valores de presión y distancia).**
- **La aplicación de Tissucol Duo por pulverización sólo se debe realizar si es posible determinar con precisión que la distancia de pulverización es la recomendada por el fabricante. No pulverizar el producto a una distancia inferior a la recomendada.**
- **Siempre que se pulverice Tissucol Duo, y debido a que cabe la posibilidad de que se produzca una embolia gaseosa (aire o gas), se deben monitorizar los cambios en la presión arterial, el pulso, la saturación de oxígeno y el nivel de CO<sub>2</sub> al final de la espiración (ver también sección 4.2).**
- Si es posible, cubrir todos los tejidos adyacentes al lugar de aplicación antes de aplicar la solución de Tissucol-Trombina.
- Tanto la solución de Tissucol como la de Trombina pueden desnaturalizarse en contacto con soluciones que contengan alcohol, iodo o metales pesados (en desinfectantes). Eliminar restos de estos productos antes de aplicar el adhesivo.
- Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, la realización de pruebas de detección para las donaciones individuales y los bancos de plasma para marcadores específicos de infección, y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, si se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.
- Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el VIH, VHB y VHC, y para los virus no encapsulados de la hepatitis A. Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para una mujer embarazada (infección fetal) y para sujetos con inmunodeficiencia o con una producción aumentada de hematíes (e.j. con anemia aplásica).
- Cada vez que se administra Tissucol Duo a un paciente, se recomienda indicar el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han descrito. El adhesivo se puede aplicar en pacientes totalmente heparinizados (circulación extracorpórea).

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

No se conocen efectos indeseables durante el embarazo y la lactancia. Sin embargo, de acuerdo con las recomendaciones generalmente reconocidas en la actualidad, su uso durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, y la lactancia, se evitará cuando no sea estrictamente necesario.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No es aplicable.

#### **4.8 Reacciones adversas**

La hipersensibilidad frente a proteínas bovinas (aprotinina) o la aplicación repetida de Tissucol podrían producir en casos muy excepcionales reacciones alérgicas o anafilácticas, en este caso seguir las pautas actuales de tratamiento.

Tissucol Duo no debe ser aplicado intravascularmente, ya que puede dar lugar a reacciones anafilácticas y/o complicaciones tromboembólicas, que pueden suponer un riesgo vital. Tissucol Duo debe ser aplicado con precaución para minimizar cualquier riesgo de aplicación intravascular especialmente en cirugía de bypass coronario.

Durante un ensayo clínico en cirugía cardiovascular donde se trataron 157 pacientes con Tissucol Duo (presentación congelada), se observaron dos casos de incremento de los niveles del dímero-D de fibrina, pero no excedieron los niveles que ocurrían después de este tipo de cirugía descritos en la literatura. El incremento de los niveles del dímero-D postoperatorio puede ser debido, al menos en parte, a la degradación del adhesivo de fibrina.

Para información sobre seguridad viral, ver 4.4.

#### **4.9 Sobredosis**

No es aplicable.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

El sistema adhesivo Tissucol está constituido por dos componentes de origen humano, el concentrado proteico adhesivo liofilizado, para disolver con solución de aprotinina, y la Trombina liofilizada, para reconstituir con solución de cloruro cálcico.

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

El mecanismo de acción de Tissucol Duo corresponde a la última fase de la coagulación sanguínea. La molécula de fibrinógeno humana es una glicoproteína compuesta de tres pares de cadenas polipeptídicas ( $A\alpha$ ,  $B\beta$ ,  $\gamma$ )<sub>2</sub> que forman una molécula con dos mitades simétricas. El fibrinógeno bajo la acción de la Trombina se transforma en fibrina ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ )<sub>2</sub> con liberación de dos moléculas de fibrinopéptido A y B. Los monómeros de fibrina formados, polimerizan en dímeros y posteriormente se unen entre sí mediante enlaces covalentes, por acción del factor XIII –previamente activado por la Trombina- y en presencia de iones de calcio.

La fibrina producida, se adhiere a los tejidos que resultan expuestos tras la lesión tisular, con especial afinidad hacia las fibras de colágeno.

La malla de fibrina formada, sirve de soporte para la proliferación de fibroblastos y capilares que se producen en el proceso de cicatrización. El proceso depende de muchos factores y entre ellos, la trombina, fibrina y factor XIII estimulan la proliferación de fibroblastos. La etapa siguiente del proceso de curación de heridas es la degradación por proteólisis y fagocitosis de la malla de fibrina. La fibrinólisis entre otros factores depende de la presencia de los activadores tisulares del plasminógeno, cuya concentración puede variar de un tejido a otro. Así la etapa final es la sustitución de la malla de fibrina por tejido conjuntivo y después la formación de un tejido de cicatrización.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

En el proceso de curación de la herida, se absorbe completamente el adhesivo de fibrina solidificado.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Dada la naturaleza del producto y su especial método de aplicación y mecanismo de acción (normalmente aplicación única y sólo en casos excepcionales aplicación repetida de unos pocos ml: eficacia local), no se dispone de datos preclínicos sobre seguridad para Tissucol Duo en toxicidad aguda, subaguda o crónica, carcinogenicidad o simulación inmunológica. Ninguna de las proteínas contenidas en Tissucol Duo, ni la solución de cloruro cálcico tienen efectos mutagénicos.

Estudios animales en ratas mostraron que Tissucol Duo es seguro respecto a la toxicidad local.

Dosis elevadas de aprotinina inyectadas intravenosamente a ratas embarazadas no tuvieron efecto embriotóxico ni teratogénico.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### *6.1.1 Excipientes de la solución Tissucol.*

Albúmina humana, Glicina, Cloruro sódico, Citrato sódico, Polisorbato 80, Creatinina, Agua para preparaciones inyectables.

#### *6.1.2 Excipientes de la solución Trombina.*

Albúmina humana, Cloruro sódico, Glicina, Agua para preparaciones inyectables.

### **6.2 Incompatibilidades**

Tanto la solución de Tissucol como la de Trombina pueden desnaturalizarse en contacto con soluciones que contengan alcohol, iodo o metales pesados (en desinfectantes). Eliminar restos de estos productos antes de aplicar el adhesivo.

### **6.3 Periodo de validez**

Tissucol Duo congelado tiene un periodo de validez de dos años.

La solución descongelada puede utilizarse en las 48 horas siguientes, si se conserva en el envase estéril sin abrir y sin dañar.

La solución descongelada no debe volverse a congelar o refrigerar.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en congelador (a  $-18^{\circ}\text{C}$  o inferior).

La cadena de conservación en frío no debe interrumpirse hasta la utilización del producto. Para protegerlo de la luz, mantener el envase en su caja exterior.

## 6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Naturaleza del contenido: Tanto la solución Tissucol como la solución Trombina están contenidas en jeringas de un solo uso de polipropileno.

Contenido: Cada envase de Tissucol Duo contiene:

- Una jeringa de un solo uso con solución Tissucol (con aprotinina) congelada.
- Una jeringa de un solo uso con solución Trombina 500 (cloruro cálcico) congelada.
- Un equipo con dispositivos de aplicación (ver a continuación).

Tissucol Duo está disponible en las siguientes presentaciones:

- Tissucol Duo 2,0 ml (conteniendo 2,0 ml de solución Tissucol y 2,0 ml de solución Trombina)
- Tissucol Duo 5,0 ml (conteniendo 5,0 ml de solución Tissucol y 5,0 ml de solución Trombina).

### 6.5.1. Equipo de dispositivos de aplicación.

Cada envase de Tissucol Duo contiene un equipo doble estéril de dispositivos de aplicación que contiene dos boquillas de unión (incluyendo una de más) y cuatro agujas de aplicación (incluyendo tres de más). Estos dispositivos se utilizan en la aplicación simultánea de los componentes del adhesivo de fibrina.

Para información más detallada sobre la técnica de aplicación y las complicaciones asociadas, ver la sección “Método de aplicación simultánea utilizando Duplojet, boquilla de unión y aguja de aplicación”.

El equipo de dispositivos es estéril y apirógeno si el envase está sin abrir y sin dañar.

Esterilizado por óxido de etileno.

Para un solo uso. No reesterilizar.

## 6.6 Instrucciones de uso y manipulación

### Descongelación y calentamiento de Tissucol Duo

El Duplojet y las dos jeringas precargadas se empaquetan en dos bolsas selladas de plástico. La bolsa interior, es estéril por dentro y por fuera. La descongelación a temperatura ambiente de los dos componentes tarda de 20 a 30 min. Calentando (a no más de 37°C) se reduce el tiempo de descongelación a unos pocos segundos. Principalmente se recomienda calentar a 37°C (pero no excederlos), dado que esto conduce a la mezcla de las dos soluciones así como a la solidificación de la solución Tissucol-Trombina.

Justo antes de la aplicación se debe extraer el Duplojet con las dos jeringas precargadas de su cubierta de plástico y se deben retirar las cubiertas protectoras de las jeringas.

TISSUCOL DUO sólo debe utilizarse, después de descongelar, cuando la solución de Tissucol, tenga una consistencia viscosa parecida a la miel. Las burbujas de aire de la jeringa que contiene la solución Tissucol, se dirigirán lentamente a la parte superior de la jeringa, cuando el Duplojet se incline o se gire de arriba a abajo.

Si la solución Tissucol tiene la consistencia de un gel se debe asumir, que se ha desnaturalizado, como consecuencia de la interrupción de la cadena de conservación en frío. En este caso no debe utilizarse el adhesivo de fibrina.

Los componentes adhesivos deben utilizarse en las 48 horas siguientes a la descongelación.

### Administración

Después de calentar Tissucol Duo hasta un máximo de 37°C, tal y como se describe en el apartado 6.6, los componentes sellantes pueden aplicarse siguiendo las siguientes técnicas:

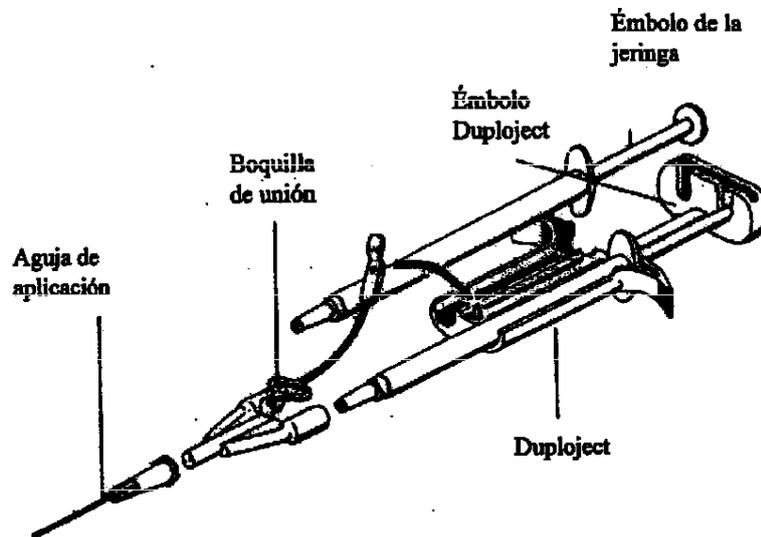
- I) Aplicación simultánea
  - a) utilizando Duploject, boquilla de unión y aguja de aplicación
  - b) utilizando Duploject, equipo pulverizador y la unidad Tissomat de control de gas propelente
  - c) utilizando Duploject y el catéter aplicador Duplocath
- II) Aplicación secuencial

Nota: Después de mezclar los componentes adhesivos, en un segundo se comienza a formar el adhesivo de fibrina dada la alta concentración de Trombina (500 UI/ml)

#### I) Aplicación simultánea

El Duploject permite la aplicación simultánea de cantidades iguales de solución de Tissucol y Trombina y asegura que los dos componentes se mezclan rápida y completamente, lo que es esencial para que el adhesivo adquiera la consistencia óptima.

- a). Aplicación simultánea utilizando el sistema Duploject, la boquilla de unión y la aguja de aplicación.



El sistema Duploject consta de dos jeringas desechables idénticas y tiene un émbolo común que garantiza la aplicación simultánea de volúmenes iguales de cada uno de los dos componentes mediante una boquilla de unión común, antes de su mezclado en la aguja de aplicación y su administración.

Instrucciones de funcionamiento:

Colocar las dos jeringas con solución de Tissucol y Trombina en el clip. Asegurarse de que ambas jeringas contienen cantidades iguales. Eliminar las burbujas de aire.

Conectar firmemente la boquilla de unión a las boquillas de las jeringas. Asegurar la conexión tirando de las bandas y fijándolas al punto de conexión del Duploject. Si la banda retrocede, utilizar la boquilla de unión que sobra. Si no hay ninguna disponible, todavía es posible su utilización asegurándose que la conexión está ajustada para prevenir cualquier riesgo de fugas.

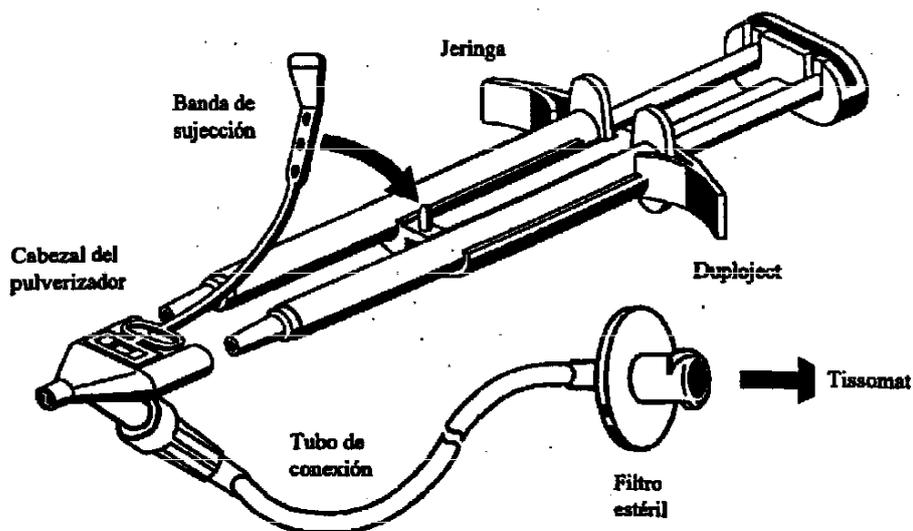
Ajustar una aguja de aplicación a la boquilla de unión. No expulsar el aire que quede dentro de la boquilla de unión o de la aguja de aplicación, a menos que se inicie la aplicación real.

Aplicar la solución Tissucol-Trombina sobre la superficie o superficies receptoras de las partes a sellar.

Si la aplicación de los componentes del adhesivo de fibrina se interrumpe, inmediatamente se producirán coágulos en la aguja. Sólo sustituya la aguja de aplicación inmediatamente antes de volver a iniciar el sellado. Si la luz de la boquilla de unión se obtura, utilizar la boquilla de unión que se proporciona de más.

- b) Aplicación simultánea utilizando Duploject, equipo pulverizador y la unidad Tissomat de control de gas propelente.

La solución de Tissucol y la solución de Trombina pueden aplicarse con esta combinación de dispositivos en el control de heridas que abarcan grandes áreas, como en injertos cutáneos de piel o para detener hemorragias rezumantes.



La cabeza del pulverizador se conecta a las puntas de las dos jeringas. Presionando el émbolo común, las dos soluciones pasan a las dos salidas adyacentes que están rodeadas por la salida del gas a presión. El flujo del gas atomiza y mezcla los dos componentes que pueden pulverizarse simultáneamente utilizando un gas propelente estéril (aire comprimido, nitrógeno o CO<sub>2</sub>; presión: 1,5 – 2 bares aprox, 5-20 l/min). El volumen de soluciones expulsado se controla por medio del émbolo del Duploject. La presión y la velocidad de flujo del gas propelente se controlan mediante la unidad Tissomat de control de gas propelente.

El usuario debe tener precaución con la utilización de dispositivos de otros fabricantes para la aplicación mediante pulverización de la solución de Tissucol y la solución de Trombina.

Nota: en el folleto que acompaña al equipo pulverizador se proporciona una descripción detallada de éste método de aplicación.

c) Aplicación simultánea utilizando Duploject y el Catéter Aplicador Duplocath.

En zonas de intervención de difícil acceso, en cirugía mínimamente invasiva con trocar ó cuando se utiliza un endoscopio, la solución de Tissucol y la solución de Trombina pueden aplicarse utilizando este tipo de aproximación.

Nota: en el folleto que acompaña al Catéter Aplicador Duplocath se proporciona una descripción detallada de éste método de aplicación.

### **Aplicación por pulverización**

Al aplicar Tissucol Duo con un equipo pulverizador, se debe asegurar de que la presión y la distancia al tejido se encuentran dentro de los intervalos recomendados por el fabricante, según se indica a continuación:

<b>Presión, distancia y equipos recomendados para la aplicación por pulverización de Tissucol Duo</b>					
Procedimiento quirúrgico	Equipo pulverizador que se debe utilizar	Puntas aplicadoras que se deben utilizar	Regulador de presión que se debe utilizar	Distancia del tejido de destino recomendada	Presión de pulverización recomendada
Herida abierta	Equipo pulverizador Duploject	n.a.	Tissomat	10-15 cm	1,5-2,0 bares (21,5-28,5 psi).
	Equipo pulverizador Tisseel/ Tissucol	n.a.	EasySpray	10-15 cm	1,5-2,0 bares (21,5-28,5 psi).
Procedimientos laparoscópicos o mínimamente invasivos	n.a.	Aplicador Duplospray MIS 20 cm	Regulador Duplospray MIS	2-5 cm	1,2-1,5 bares (18-22 psi)
			Regulador Duplospray MIS NIST B11		
		Aplicador Duplospray MIS 30 cm	Regulador Duplospray MIS		
			Regulador Duplospray MIS NIST B11		
		Aplicador Duplospray MIS 40cm	Regulador Duplospray MIS		
			Regulador Duplospray MIS NIST B11		
		Punta reemplazable	Regulador Duplospray MIS		
			Regulador Duplospray MIS NIST B11		

**Siempre que se pulverice Tissucol Duo, y debido a que cabe la posibilidad de que se produzca una embolia gaseosa (aire o gas), se deben monitorizar los cambios en la presión arterial, el pulso, la saturación de oxígeno y el nivel de CO<sub>2</sub> al final de la espiración (ver secciones 4.2 y 4.4).**

## *II. Aplicación secuencial*

Para este método de aplicación se tienen que retirar las dos jeringas del Duploject y utilizarlas de forma separada.

Aplicar la solución Tissucol a una de las superficies a sellar y una cantidad igual de solución de Trombina a la otra; a continuación unir las dos superficies. Dado que la alta concentración de Trombina produce una rápida solidificación del adhesivo de fibrina, queda poco tiempo para la aproximación y adaptación de las superficies.

Nota: Después de aplicar los dos componentes, aproximar las superficies de las heridas. Fijar y sujetar las partes pegadas realizando una presión suave y continuada en la posición deseada durante 3-5 minutos para asegurarse que el adhesivo de fibrina se adhiere firmemente al tejido circundante. El adhesivo de Tissucol solidificado adquiere su máxima resistencia después de cerca de 2 horas (el 70% después de 10 minutos).

En ciertas aplicaciones se utiliza material biocompatible como láminas de colágeno, como material de soporte o para reforzar.

Para evitar que el adhesivo de fibrina se adhiera a los guantes y al instrumental, antes de que contacten con el adhesivo, se deben humedecer con solución salina.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BAXTER, S.L.  
Pouet de Camilo, 2  
46394 Ribarroja del Turia (Valencia)

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Tissucol Duo 2,0 (Nº Reg: 60.426)  
Tissucol Duo 5,0 (Nº Reg: 60.427)

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Mayo 2010

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Marzo 2013