

Prospecto: información para el usuario

Cisplatino Accord 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico, o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Cisplatino Accord y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Cisplatino Accord
3. Cómo usar Cisplatino Accord
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cisplatino Accord
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Cisplatino Accord y para qué se utiliza

Cisplatino Accord contiene la sustancia activa cisplatino que forma parte de un grupo de medicamentos denominados citostáticos que se utilizan en el tratamiento del cáncer. Cisplatino puede utilizarse solo, pero lo más frecuente es que se utilice en combinación con otros citostáticos.

Cisplatino es capaz de destruir células de su cuerpo que pueden causar determinados tipos de cáncer (tumor de testículos, tumor de ovario, tumor de vejiga, tumor epitelial de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, y cáncer de cuello uterino en combinación con radioterapia).

Su médico podrá darle más información.

Debe hablar con un médico si no se siente mejor o si se siente peor.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Cisplatino Accord

No use cisplatino

- si es alérgico a cisplatino, a medicamentos similares contra el cáncer, a otros compuestos que contengan platino o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si tiene un número muy bajo de células en sangre (llamado mielosupresión), (su médico lo controlará con un análisis de sangre)
- si está en período de lactancia.
- si padece una enfermedad renal grave
- si tiene dificultades auditivas
- si está deshidratado
- si necesita vacunarse contra la "fiebre amarilla"

Informe a su médico si lo anterior le afecta antes de utilizar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Hable con su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar Cisplatino Accord:

- Si tiene cualquier síntoma de daño en los nervios (neuropatía periférica) como pinchazos, entumecimiento o pobre sentido del tacto. Se le examinará periódicamente para detectar estos síntomas y, en caso necesario, se podrá interrumpir el tratamiento.
- Si hubiera recibido terapia por radiación en la cabeza

Su médico le realizará pruebas para determinar los niveles de calcio, sodio, potasio y magnesio en sangre, así como para comprobar su cuadro hemático y la funcionalidad de su hígado y riñones y su función neurológica.

El cisplatino puede afectar a la médula ósea provocando cambios en la producción de células sanguíneas en el organismo, informe a su médico si tiene hemorragias o hematomas inusuales. No tome aspirina, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) u otros medicamentos sin informar a su médico. Su médico le hará análisis de sangre con frecuencia y comprobará si hay signos de infección.

El cisplatino puede causar problemas de audición (ototoxicidad) y problemas renales (nefrotoxicidad). La función renal y la audición se controlarán antes y durante el tratamiento. Si experimenta cambios en la audición, debe comunicárselo a su médico.

Informe a su médico si tiene intención de vacunarse durante el tratamiento con Cisplatino, algunas vacunas vivas deben evitarse ya que pueden causar infecciones graves, y su respuesta a otros tipos de vacunas (inactivadas) puede verse reducida.

Otros medicamentos y Cisplatino Accord

Contacte con su médico, farmacéutico o enfermero si usted esta usando, ha usado recientemente o pudiera tener que usar cualquier otro medicamento, por ejemplo:

- Algunos antibióticos, como cefalosporinas, aminoglucóridos y amfotericina B y algunas sustancias usadas para imágenes médicas pueden provocar que los efectos adversos de cisplatino vayan a peor, particularmente los problemas de riñón
- Algunos comprimidos llamados diuréticos del asa, antibióticos llamados aminoglucósidos y un medicamento contra el cancer llamado ifosfamida pueden hacer que el efecto adverso de pérdida de audición empeore
- Bleomicina (medicamento contra el cáncer), metorexato (medicamento contra el cáncer o la artritis) y paclitaxel (medicamento contra el cáncer) pueden producir más efectos adversos si se usa también cisplatino
- El cisplatino puede reducir la eficacia de los anticonvulsivantes (utilizados para tratar la epilepsia), puede ser necesario controlar los niveles de fenitoína en sangre
- La efectividad de los anticoagulantes orales (pe.ej. warfarina) se puede ver afectada. Su médico lo vigilará con análisis de sangre
- Buclizina, ciclizina y meclozina (medicamentos antihistamínicos), loxapina, fenotiazinas y tioxantenos (medicamentos utilizados para tratar trastornos psiquiátricos) o trimetabenzaminas (medicamentos utilizados para prevenir las náuseas y los vómitos) pueden ocultar los síntomas de cambios en el equilibrio (como mareo o tinnitus)
- Cisplatino puede provocar que los efectos adversos del medicamento contra el cáncer ifosfamida se agraven
- La piroxidina (vitamina B6) y la altretamina (medicamento contra el cáncer) utilizadas en combinación con cisplatino para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado pueden reducir el tiempo de recuperación. Su médico se lo comentará

- Bleomicina y etopósido (medicamentos contra el cáncer) utilizados en combinación con cisplatino y litio (utilizado para tratar enfermedades mentales) pueden reducir los niveles de litio en sangre. Se recomienda vigilar los valores de litio
- La vacuna contra la fiebre amarilla no debe utilizarse al mismo tiempo que el tratamiento con cisplatino debido al riesgo de muerte resultante de la vacunación. Se recomienda utilizar una vacuna inactiva
- Los medicamentos antigotosos como alopurinol, colchicina, probenecid o sulfinpirazona reducen los niveles de ácido úrico en sangre. Es posible que su médico tenga que cambiarle la dosis de Cisplatino Inyectable.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Si usted está embarazada o en periodo de lactancia, cree que puede estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, pida consejo a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

Debido al posible riesgo de defectos de nacimiento, los pacientes hombres y mujeres deben tomar medidas anticonceptivas durante el tratamiento con cisplatino y, al menos, hasta seis meses después de finalizar el mismo.

Cisplatino no debe utilizarse durante el embarazo a menos que su médico se lo indique claramente.

Pida consejo a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Lactancia

No utilice este medicamento si está en periodo de lactancia.

Fertilidad

A los **pacientes varones** tratados con Cisplatino se les aconseja no tener hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo. El tratamiento con cisplatino puede causar esterilidad permanente **en hombres**. Se recomienda que los hombres que deseen ser padres en un futuro, pidan consejo referente a la crioconservación (congelación) de su esperma antes del tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni utilice máquinas si surge cualquier efecto adverso que pueda disminuir su habilidad para hacerlo.

Cisplatino Accord contiene sodio

Este medicamento contiene 3,5 mg de sodio (principal componente de la sal de mesa) en cada ml. Esto equivale al 0,18 % de la ingesta máxima de sodio recomendada para un adulto.

Este medicamento puede prepararse con una solución que contiene sodio. Esto debe tenerse en cuenta si sigue una dieta baja en sal (sodio).

3. Cómo usar Cisplatino Accord

Posología y forma de administración

Cisplatino Accord sólo debe ser administrado por un especialista en el tratamiento del cáncer.

El concentrado se diluye con una solución de cloruro de sodio.

Cisplatino se administra habitualmente mediante inyección en una vena (perfusión intravenosa) durante un periodo de 6 a 8 horas.

Debe disponerse de equipo de soporte para el control de reacciones anafilácticas.

Cisplatino no debe entrar en contacto con ningún material que contenga aluminio.

La dosis recomendada de Cisplatino Accord depende de su estado de salud, los efectos previstos del tratamiento y de si cisplatino se administra solo (en monoterapia) o combinado con otros medicamentos (quimioterapia de combinación).

Dosis recomendada

Cisplatino (monoterapia):

Se recomiendan las dosis siguientes:

- Dosis única de 50 a 120 mg/m² de superficie corporal (SC), cada 3-4 semanas.
- De 15 a 20 mg/m²/día durante 5 días, cada 3-4 semanas.

Cisplatino en combinación con otros medicamentos anticancerosos (quimioterapia de combinación):

- 20 mg/m² de SC o más, una vez cada 3-4 semanas.

Para el tratamiento del cáncer de cuello uterino, cisplatino se utiliza en combinación con radioterapia u otros medicamentos de quimioterapia.

Una dosis habitual son 40 mg/m² de SC semanales durante 6 semanas.

Para evitar o reducir los problemas renales, debe beber cantidades abundantes de agua en las 24 horas posteriores al tratamiento con Cisplatino Accord.

Si cree que ha recibido más Cisplatino Accord del que debe

Su médico se asegurará de que recibe la dosis adecuada para su afección. En caso de sobredosis, puede sufrir más efectos adversos. Su médico le proporcionará tratamiento sintomático para estos efectos adversos. Si cree que ha recibido demasiado Cisplatino Accord, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Si tiene alguna duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes síntomas

- Reacción alérgica grave; puede experimentar erupción con picor repentina (ampollas), hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta (que puede causar dificultades para tragar o respirar), sofoco y puede sentir que se va a desmayar
- Dolores severos en el pecho posiblemente irradiando hacia la mandíbula o brazo con sudoración, falta de respiración y náuseas (ataque al corazón)
- Desmayo o convulsiones
- problemas de audición - puede experimentar pitidos en los oídos o pérdida de audición (ototoxicidad)
- - problemas renales y urinarios
- - cansancio excesivo y sensación general de malestar, que podrían ser síntomas de disminución de los niveles de células sanguíneas (mielosupresión). Esto se confirmaría con un análisis de sangre.

Estos son efectos adversos graves. Puede necesitar atención médica urgente.

Muy frecuente: puede afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- Reducción de la función de la médula ósea (que puede afectar a la producción de células sanguíneas)
- Reducción de los glóbulos blancos, que provoca que las infecciones sean más probables (leucopenia)
- Reducción de plaquetas, que incrementa el riesgo de moratones y sangrado (trombocitopenia)

- Reducción de los glóbulos rojos que puede causar debilidad y que su piel se vea pálida (anemia)
- Reducción de los niveles de sodio en sangre
- Alta temperatura

Frecuente: puede afectar a hasta 1 de cada 10 personas:

- Dolor o hinchazón severa en cualquiera de sus piernas, dolor en el pecho, dificultad para respirar (posiblemente indicando coágulos dolorosos en una vena)
- Latidos cardíacos rápidos, irregulares o lentos
- Sepsis (intoxicación de la sangre)

Poco frecuente: puede afectar a hasta 1 de cada 100 personas:

- Reacción alérgica grave (ver arriba)
- Problemas de audición (ototoxicidad)
- Disminución del nivel de magnesio en sangre
- Producción anormal de esperma

Raros: puede afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas:

- Aumento del riesgo de leucemia aguda
- Convulsiones
- Desmayo, dolor de cabeza, confusión y pérdida de visión
- Pérdida de ciertos tipos de función cerebral, incluyendo disfunción cerebral caracterizada por espasmos y disminución del nivel de conciencia
- Disfunción cerebral (confusión, dificultad para hablar, a veces ceguera, pérdida de memoria y parálisis)
- Ataque al corazón
- Inflamación de las membranas mucosas de la boca (estomatitis),
- Neuropatía periférica de los nervios sensores, caracterizada por cosquilleo, picor u hormigueo sin causa y algunas veces con pérdida de sabor, tacto, vista, pinchazos repentinos desde el cuello por la espalda y hasta las piernas cuando se inclina hacia delante

Muy raras: pueden afectar a hasta 1 de cada 10.000 personas:

- Parada cardíaca

Frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- Signos de infección como fiebre o dolor de garganta
- Anemia hemolítica
- Liberación inadecuada de la hormona vasopresina (ADH) que puede dar lugar a bajos niveles de sodio en sangre y retención de líquidos
- Aumento de la amilasa (enzima) en sangre
- Deshidratación
- Disminución de los niveles de calcio, fosfato y potasio en sangre
- Niveles altos de ácido úrico en sangre
- Calambres musculares
- Enfermedad espinal que puede causar sensación de descargas eléctricas que pasan por sus extremidades
- Disfunción cerebral (confusión, habla incomprensible, a veces ceguera, pérdida de memoria y parálisis)
- Accidente vascular
- Pérdida del gusto
- Problemas con su visión (visión borrosa, colores extraños, pérdida de visión o dolor en el ojo)
- Zumbidos en los oídos o sordera
- Problemas de corazón
- Manos y pies inusualmente fríos o blancos
- Cosquilleo, entumecimiento o temblor en sus manos, pies, brazos o piernas

- Dolor de cabeza persistente
- Sensación de náuseas
- Pérdida de apetito, anorexia
- Hipo
- Diarrea
- Aumento de las enzimas del hígado, aumento de la bilirrubina
- Dificultad para respirar
- Dificultad para respirar, dolor en el pecho, sobre todo al inspirar, y tos con sangre
- Problemas de riñón o urinarios
- Pérdida del cabello
- Erupción
- Cansancio y debilidad extremos
- Inflamación o dolor en el lugar de inyección
- Calambres o espasmos
- Sensación de quemazón o escozor
- Sangrado o moratones inesperados
- Síndrome hemolítico urémico que puede causar cambios en los riñones y sangre

Cisplatino Accord puede dar lugar a problemas con su sangre, hígado y riñones. Su médico le hará análisis de sangre para controlar estos problemas y monitorizar los niveles de electrolitos.

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano:

<https://www.notificaram.es>. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Cisplatino Accord

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Conserve el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. No refrigerar ni congelar.

Si se forman precipitado o cristales como resultado de la exposición a bajas temperaturas, redissolver conservando los viales a temperatura ambiente hasta que se obtenga una solución límpida.

El poducot se debe desechar si la solución no se vuelve límpida después de agitarla vigorosamente.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón exterior después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice este medicamento si observa signos visibles de deterioro.

Todos los materiales utilizados para la preparación y la administración, o los que hayan entrado en contacto con cisplatino de cualquier modo, deben eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales de citotóxicos.

Si la solución está turbia o se observa un depósito que no se disuelve, debe desecharse el frasco.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Cisplatino Accord

El principio activo es cisplatino.

Cada mililitro (ml) de solución contiene 1 miligramo (mg) de cisplatino. Este medicamento se presenta en envases de cristal ámbar denominados viales.

Los demás componentes son cloruro de sodio, ácido clorhídrico (para ajustar el pH) y/o hidróxido de sodio (para el ajustar el pH) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de Cisplatino Accord y contenido del envase

Cisplatino Accord es una solución transparente, de incolora a amarilla pálida en un vial de cristal ámbar prácticamente sin partículas con sello transparente levadizo.

Envase con 1 vial de inyección de 10 ml que contiene 10 mg de cisplatino.

Envase con 1 vial de inyección de 25 ml que contiene 25 mg de cisplatino.

Envase con 1 vial de inyección de 50 ml que contiene 50 mg de cisplatino.

Envase con 1 vial de inyección de 100 ml que contiene 100 mg de cisplatino.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center

Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6ª planta

08039 Barcelona. España.

Responsable de la fabricación

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomiarska 50,

95-200 Pabianice,

Polonia

Accord Healthcare Single Member S. A

64th Km National Road Athens

Lamia, 32009

Grecia

Este producto farmacéutico está autorizado en los estados miembros del AEE bajo los siguientes nombres

Nombre del estado miembro	Nombre del medicamento
Austria	Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Bélgica	Cisplatin Accord Healthcare 1 mg/ml Solution à Diluer pour Perfusion / concentraat voor oplossing voor infusie / Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Bulgaria	Cisplatin Accord 1 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Dinamarca	Cisplatin Accord
Estonia	Cisplatin Accord 1 mg/ml
Finlandia	Cisplatin Accord 1 mg/ml Infuusiokonsentraatti, Liuosta Varten
Alemania	Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer

	Infusionslösung
Hungría	Cisplatin Accord 1 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Irlanda	Cisplatin 1 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Italia	Cisplatin Accord Healthcare 1 mg/ml Concentrato per soluzione per infusion
Letonia	Cisplatin Accord
Lituania	Cisplatin Accord 1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
Países Bajos	Cisplatin Accord 1 mg/ml Concentraat voor Oplossing voor Infusie
Noruega	Cisplatin Accord 1 mg/ml Konsentrat til infusjonsvæke
Polonia	Cisplatinum Accord
Portugal	Cisplatin Accord
Rumanía	Cisplatină Accord 1 mg / ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Eslovenia	Cisplatin Accord 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
España	Cisplatino Accord 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG
Suecia	Cisplatin Accord 1 mg/ml Koncentrat till Infusionsvätska, Lösning
Reino Unido	Cisplatin 1 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion

Fecha de la última revisión de este prospecto: Abril 2023

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>

Información destinada exclusivamente a profesionales médicos o de la salud:

Preparación y manipulación del producto

Del mismo modo que con todos los productos antineoplásicos, se requiere precaución en el procesamiento de cisplatino. La dilución debe realizarse en condiciones asépticas y debe llevarla a cabo personal formado en un área específicamente prevista para ello. Deben utilizarse guantes de protección y extremarse las precauciones para evitar el contacto con la piel y las membranas mucosas. En caso de contacto con la piel, lavar con agua y jabón inmediatamente. En los casos de contacto cutáneo se han observado hormigueos, quemaduras y enrojecimiento. En caso de contacto con las membranas mucosas, éstas deben aclararse con agua abundante. Tras la inhalación, se ha notificado disnea, dolor torácico, irritación de la garganta y náuseas.

Las mujeres embarazadas deben evitar el contacto con citostáticos. Cisplatino no debe usarse durante el embarazo a menos que los clínicos consideren que en un paciente individualmente, el riesgo está justificado.

El material de desecho orgánico y el vómito deben desecharse con cuidado.

Si la solución está turbia o se observa un depósito que no se disuelve, debe desecharse el frasco.

Los frascos dañados deben considerarse y tratarse con las mismas precauciones que los residuos contaminados. Los residuos contaminados deben depositarse en contenedores de residuos específicos para ello. Ver sección “Eliminación”.

Preparación para la administración intravenosa

Tome la cantidad de solución necesaria del frasco y dilúyala con al menos 1 l de las soluciones siguientes:

- cloruro de sodio al 0,9%
- mezcla de cloruro de sodio al 0,9%/glucosa al 5% (1:1), (concentraciones finales resultantes: cloruro de sodio al 0,45%, glucosa al 2,5%)
- cloruro de sodio al 0,9% y manitol al 1,875%, para inyección
- cloruro de sodio al 0,45%, glucosa al 2,5% y manitol al 1,875%, para inyección

Mire siempre la inyección antes de su uso. Sólo deben administrarse soluciones claras y sin partículas visibles.

Si se observa precipitado o cristales dentro del vial, mantener el vial a temperatura ambiente (20°C – 25°C) hasta que se obtenga una solución límpida. Proteger el envase no abierto de la luz. El producto se debe desechar si la solución no se vuelve límpida después de agitarla vigorosamente.

NO lo ponga en contacto con material para inyecciones que contenga aluminio.

NO lo administre sin diluir.

Para consultar la estabilidad microbiológica, química y física en el uso de las soluciones sin diluir, ver sección “Precauciones especiales de conservación”.

Aunque el cisplatino suele administrarse por vía intravenosa, también se ha administrado por instilación intraperitoneal a pacientes con neoplasias malignas intraperitoneales (por ejemplo, tumores de ovario). Esta vía de administración permite alcanzar gradientes de concentración elevados entre los niveles intraperitoneales y plasmáticos del medicamento.

Eliminación

Todos los materiales utilizados para la preparación y la administración, o los que hayan entrado en contacto con cisplatino de cualquier modo, deben eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales de citotóxicos. Los medicamentos no deben tirarse por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Incompatibilidades

No debe entrar en contacto con el aluminio. Cisplatino puede reaccionar con el aluminio, lo que provoca la formación de un precipitado negro de platino. Debe evitarse el contacto de cualquier utensilio para administración i.v., agujas, catéteres y jeringas que contengan aluminio.

Cisplatino se descompone si se disuelve en medios con bajo contenido en cloruro; la concentración de cloruro debe ser al menos equivalente al 0,45% de cloruro de sodio.

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Los antioxidantes (como el metabisulfito sódico), bicarbonatos (bicarbonato sódico), sulfatos, fluorouracilo y paclitaxel pueden inactivar el cisplatino en los sistemas de perfusión.

Precauciones especiales de conservación

Medicamento envasado para la venta:

Concentrado para solución para perfusión 1 mg/ml

Solución sin diluir: conserve el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. No refrigerar ni congelar. Si la solución no es transparente o se forman precipitados insolubles, la solución no debe utilizarse.

Solución diluida:

Para consultar las condiciones de conservación del medicamento diluido: consulte más abajo.

“Concentrado para solución para perfusión tras la dilución”.

No refrigerar ni congelar.

Concentrado para solución para perfusión tras la dilución.

Después de su dilución

La estabilidad química y física en uso después de su dilución con líquidos de perfusión descrita en la sección “Preparación y manipulación del producto” indica que, tras la dilución con los líquidos intravenosos recomendados, la inyección de cisplatino permanece estable durante 24 horas a temperatura ambiente de 20-25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución diluida debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo de almacenamiento de la solución lista para su uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del manipulador; además, la dilución debe llevarse a cabo en condiciones asépticas validadas y controladas.