



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-36551731-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2020-36551731-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ETOPOSIDO MICROSULES / ETOPOSIDO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE / ETOPOSIDO 100 mg / 5 ml; aprobada por Certificado N° 45.668.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ETOPOSIDO MICROSULES / ETOPOSIDO, Forma farmacéutica y

concentración: SOLUCION INYECTABLE / ETOPOSIDO 100 mg / 5 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-45614932-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-45615141-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.668, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-36551731-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.07.30 12:36:43 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.07.30 12:36:52 -03:00

Proyecto de Prospecto Interno  
Industria Argentina

## **ETOPOSIDO MICROSULES**

### **ETOPOSIDO 100 mg/5ml**

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: IV



Este medicamento es libre de gluten

### **COMPOSICIÓN**

Cada frasco ampolla contiene:

Etopósido 100 mg

*Excipientes:* Polietilenglicol 300, Polisorbato 80, Alcohol bencílico, Acido cítrico anhidro, Alcohol absoluto c.s.p. 5 ml

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente antineoplásico semisintético derivado de la podofilotoxina.

**Clasificación ATC:** L01CB01

### **INDICACIONES**

***Etoposido*** está indicado en el tratamiento de las siguientes patologías:

#### **Cáncer testicular**

Etopósido está indicado en combinación con otros agentes quimioterápicos aprobados para el tratamiento de primera línea, del cáncer testicular recurrente o refractario en adultos.

#### **Cáncer de pulmón de células pequeñas**

Etopósido está indicado en combinación con otros agentes quimioterápicos aprobados para el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas en adultos.

### **Linfoma de Hodgkin**

Etopósido está indicado en combinación con otros agentes quimioterápicos aprobados para el tratamiento del linfoma de Hodgkin en pacientes adultos y pediátricos.

### **Linfoma no Hodgkin**

Etopósido está indicado en combinación con otros agentes quimioterápicos aprobados para el tratamiento del linfoma no Hodgkin en pacientes adultos y pediátricos.

### **Leucemia mieloide aguda**

Etopósido está indicado en combinación con otros agentes quimioterápicos aprobados para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en pacientes adultos y pediátricos.

### **Neoplasia trofoblástica gestacional**

Etopósido está indicado para el tratamiento de primera y segunda línea en combinación con otros agentes quimioterápicos aprobados para la neoplasia trofoblástica gestacional de alto riesgo en adultos.

### **Cáncer de ovario**

Etopósido está indicado en combinación con otros agentes quimioterápicos aprobados para el tratamiento del cáncer de ovario no epitelial en adultos.

Etopósido está indicado para el tratamiento del cáncer de ovario epitelial resistente/refractario a platino en adultos.

## **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

El etopósido es un derivado del lignano obtenido semisintéticamente a partir de la podofilotoxina. Actúa en la etapa premitótica de la división celular, para inhibir la síntesis de ADN, es dependiente del ciclo celular y específico de fase, con un efecto máximo sobre las fases S y G<sub>2</sub> de la división celular.

No interfiere con la síntesis de ácidos nucleicos.

## **Farmacocinética**

### Absorción

Después de la perfusión intravenosa o de la administración de cápsulas orales, los valores de C<sub>max</sub> y AUC presentan una marcada variabilidad intra e inter-sujetos.

### Distribución

Los volúmenes medios de distribución en estado estacionario oscilan entre 18 y 29 litros. Etopósido muestra baja penetración en el LCR. *In vitro*, etopósido está altamente unido a proteínas plasmáticas humanas (97%).

La relación de unión de etopósido se correlaciona directamente con la albúmina sérica en pacientes con cáncer y voluntarios normales. La fracción no unida de etopósido se correlaciona significativamente con la bilirrubina en pacientes con cáncer.

### Biotransformación

El metabolito hidroxiaácido [4' dimetil-epipodofílico ácido-9-(4,6 O-etilideno-β-D-glucopiranosido)], formado por la apertura del anillo de lactona, se encuentra en la orina de adultos y niños. También está presente en el plasma humano, presumiblemente como el isómero trans. Los conjugados glucurónico y/o sulfato de etopósido también se excretan en la orina humana. Además, la O-desmetilación del anillo dimetoxifenol se produce a través de la isoenzima CYP450 3A4 para producir el catecol correspondiente.

### Eliminación

En administración intravenosa, la disposición de etopósido se describe mejor como un proceso bifásico con una vida media de distribución de aproximadamente 1,5 horas y una vida media de eliminación final en el intervalo de 4 a 11 horas. Los valores del aclaramiento total corporal están en el intervalo de 33 a 48 ml/min o de 16 a 36 ml/min/m<sup>2</sup> y, al igual que la vida media de eliminación final, son independientes de las dosis en un intervalo de 100 a 600

mg/m<sup>2</sup>. Después de la administración intravenosa de etopósido <sup>14</sup>C (de 100 a 124 mg/m<sup>2</sup>), la recuperación media de la radiactividad en la orina fue del 56% (45% de la dosis se excretó como etopósido) y la recuperación fecal de radiactividad fue del 44% de la dosis administrada a las 120 horas.

#### Linealidad/No linealidad

El aclaramiento total del cuerpo y la semivida de eliminación terminal son independientes de la dosis en un intervalo de 100 a 600 mg/m<sup>2</sup>. En el mismo intervalo de dosis, los valores de las áreas bajo la concentración plasmática frente a las curvas de tiempo (AUC) y la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) aumentan linealmente con la dosis.

#### Insuficiencia renal

Los pacientes con función renal deteriorada que recibieron etopósido han mostrado un aclaramiento corporal total reducido, un AUC aumentado y un mayor volumen de distribución en estado estacionario.

#### Insuficiencia hepática

En pacientes adultos con cáncer con disfunción hepática, el aclaramiento corporal total de etopósido no se reduce.

#### Población de edad avanzada

Aunque se han observado diferencias menores en los parámetros farmacocinéticos entre pacientes ≤65 años de edad y los >65 años de edad, estos no se consideran clínicamente significativos.

#### Población pediátrica

En niños, aproximadamente el 55% de la dosis se excreta en la orina como etopósido en 24 horas. El aclaramiento medio renal de etopósido es de 7 a 10 ml/min/m<sup>2</sup> o aproximadamente el 35% del aclaramiento corporal total en un intervalo de dosis de 80 a 600 mg/m<sup>2</sup>. Etopósido, por lo tanto, es eliminado tanto por procesos renales como no renales, es decir, metabolismo y excreción biliar. No se conoce el efecto de la enfermedad renal sobre el aclaramiento plasmático de etopósido en niños. En niños, los niveles elevados de GPT se asociaron con una reducción del aclaramiento corporal total del medicamento. El

uso previo de cisplatino también puede provocar una disminución del aclaramiento corporal total de etopósido en niños.

Una relación inversa entre los niveles de albúmina plasmática y el aclaramiento renal de etopósido se encuentra en niños.

Género: Aunque se han observado diferencias menores en los parámetros farmacocinéticos entre géneros, estos no se consideran clínicamente significativos.

#### Interacciones medicamentosas

En un estudio de los efectos de otros agentes terapéuticos sobre la unión in vitro de etopósido <sup>14</sup>C a proteínas de suero humano, sólo fenilbutazona, salicilato de sodio y ácido acetilsalicílico desplazaron a etopósido unido a proteínas en concentraciones generalmente conseguidas in vivo.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

#### **Toxicidad crónica**

Se observó anemia, leucopenia y trombocitopenia en ratas y ratones, mientras que los perros tuvieron un leve deterioro reversible de las funciones hepática y renal. La dosis múltiple (basada en las dosis de mg/m<sup>2</sup>) para estos hallazgos en el nivel de efecto adverso no observado en los estudios preclínicos fue aproximadamente  $\geq 0,05$  veces en comparación con la dosis clínica más alta. Históricamente, las especies preclínicas han sido más sensibles en comparación con los seres humanos frente a los agentes citotóxicos.

Se notificó atrofia testicular, detención de la espermatogénesis y retraso del crecimiento en ratas y ratones.

#### **Mutagenicidad**

Etopósido es mutagénico en las células de mamíferos.

#### **Toxicidad reproductiva**

En estudios con animales, etopósido se asoció con embriotoxicidad y teratogenicidad relacionadas con la dosis.

#### **Potencial carcinogénico**

Dado su mecanismo de acción, etopósido debe considerarse como un posible carcinógeno en humanos.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE USO**

Etopósido se debe administrar y controlar únicamente bajo la supervisión de un médico cualificado con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

### ***Adultos***

La dosis recomendada de etopósido en pacientes adultos es de 50 a 100 mg/m<sup>2</sup>/día en los días 1 al 5 del ciclo, o de 100 a 120 mg/m<sup>2</sup> durante los días 1, 3 y 5 del ciclo cada 3-4 semanas en combinación con otros medicamentos indicados para el tratamiento de la enfermedad. La dosis debe modificarse teniendo en cuenta los efectos mielosupresivos de otros medicamentos de la combinación o los efectos de radioterapia o quimioterapia previa que pueden haber comprometido la reserva de médula ósea. Las dosis después de la dosis inicial deben ajustarse si el recuento de neutrófilos es inferior a 500 células/mm<sup>3</sup> durante más de 5 días. Además, la dosis debe ajustarse en caso de aparición de fiebre, infecciones o un recuento de trombocitos inferior a 25.000 células/mm<sup>3</sup>, que no es causado por la enfermedad. Las dosis de seguimiento deben ajustarse en caso de aparición de toxicidades de grado 3 ó 4 o si el aclaramiento renal de creatinina es inferior a 50 ml/min. Con una disminución del aclaramiento de creatinina de 15 a 50 ml/min se recomienda una reducción de dosis del 25%.

Precauciones de administración:

Al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, debe actuarse con precaución al manipular y preparar la solución de etopósido. Pueden producirse reacciones en la piel asociadas a la exposición accidental a etopósido. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de etopósido entra en contacto con la piel o las mucosas, lavar inmediatamente la piel con agua y jabón y enjuagar las mucosas con agua.

### **Población de edad avanzada**

No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (más de 65 años), excepto en base a la función renal.

### **Población pediátrica**

Linfoma de Hodgkin; linfoma no Hodgkin; leucemia mieloide aguda

En pacientes pediátricos se ha utilizado etopósido en el intervalo de 75 a 150 mg/m<sup>2</sup>/día durante 2 a 5 días en combinación con otros agentes antineoplásicos. El régimen de tratamiento se debe elegir de acuerdo con el estándar local de atención.

Cáncer de ovario; cáncer de pulmón de células pequeñas; neoplasia trofoblástica gestacional; cáncer testicular

No se ha establecido la seguridad y eficacia de etopósido en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles se describen en farmacocinética, pero no se puede hacer una recomendación posológica.

### **Insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal se debe considerar la siguiente modificación de la dosis inicial basada en el aclaramiento de creatinina.

<b>Aclaramiento de creatinina</b>	<b>Dosis de Etopósido</b>
>50 ml/min	100 % de la dosis
15-50 ml/min	75 % de la dosis

En pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 15 ml/min y en diálisis, es posible que sea necesaria una reducción adicional de la dosis, ya que el aclaramiento de etopósido se reduce aún más en estos pacientes. La dosificación posterior en insuficiencia renal moderada y grave debe basarse en la tolerancia del paciente y el efecto clínico. Dado que el etopósido y sus metabolitos no son dializables, puede administrarse antes y después de la hemodiálisis.

### **Forma de administración**

Etopósido se administra por perfusión intravenosa lenta (generalmente durante un periodo de 30 a 60 minutos).

Todas las etapas de preparación se deben realizar bajo condiciones de Flujo de Aire Laminar. Las soluciones de etopósido se deben preparar bajo condiciones asépticas.

### **Preparación de la solución para perfusión**

La dosis requerida de concentrado de etopósido se debe diluir con solución de dextrosa al 5% o solución salina al 0,9% para dar una concentración final de 0,2 mg/ml de etopósido.

No deben utilizarse las soluciones que muestren cualquier signo de precipitación. No utilizar autoclave.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición.

En pacientes inmunodeprimidos está contraindicado el uso concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla u otras vacunas vivas.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

Etopósido se debe administrar y controlar únicamente bajo la supervisión de un médico cualificado con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos. En todos los casos en los que se considere el uso de etopósido para la quimioterapia, el médico debe evaluar la necesidad y utilidad del medicamento frente al riesgo de reacciones adversas. La mayoría de estas reacciones adversas son reversibles si se detectan de forma temprana. Si se producen reacciones graves, debe reducirse o interrumpir la dosis del medicamento y tomarse las medidas correctivas adecuadas conforme al criterio clínico del médico. La reinstauración del tratamiento con etopósido debe llevarse a cabo con precaución, teniendo en cuenta debidamente la necesidad de seguir recibiendo el

fármaco y prestando una atención estrecha a la posible reaparición de la toxicidad.

### **Mielosupresión**

La supresión de la médula ósea como factor limitante de la dosis constituye la toxicidad más relevante asociada al tratamiento con etopósido.

Tras la administración de etopósido, se han notificado casos fatales de mielosupresión. Los pacientes tratados con etopósido deben ser objeto de una vigilancia estrecha y frecuente debido a la posible aparición de mielosupresión durante el tratamiento y después del mismo. Deben determinarse los siguientes parámetros hematológicos al inicio del tratamiento y antes de cada dosis subsiguiente de etopósido:

Recuento de plaquetas, determinación de hemoglobina, recuento de leucocitos y diferencial. Si antes de iniciar el tratamiento con etopósido se ha administrado radioterapia o quimioterapia, debe dejarse un intervalo de tiempo adecuado para que se recupere la médula ósea.

Etopósido no debe administrarse a pacientes con recuento de neutrófilos inferior a 1.500 células/mm<sup>3</sup> o si los recuentos de plaquetas son inferiores a los 100.000 células/mm<sup>3</sup>, a menos que sea producido por la enfermedad.

Deben ajustarse las dosis subsiguientes si el recuento de neutrófilos es inferior a 500 células/mm<sup>3</sup> durante más de 5 días o está asociado con fiebre o infección, si el recuento de plaquetas es menor a 25.000 células/mm<sup>3</sup>, o si se desarrolla cualquier otra toxicidad de grado 3 ó 4 o si el aclaramiento renal es inferior a 50 ml/min.

Puede producirse una mielosupresión grave con infección o hemorragia resultantes. Las infecciones bacterianas deben estar controladas antes del tratamiento con etopósido.

### **Leucemia secundaria**

Se ha descrito aparición de leucemia aguda, que puede darse con o sin síndrome mielodisplásico, en pacientes tratados con regímenes quimioterápicos que contenían etopósido.

No se conoce el riesgo acumulado ni los factores de predisposición relacionados con el desarrollo de leucemia secundaria. Se han sugerido una relación con y con las dosis acumuladas de etopósido, pero no se ha definido con claridad.

Se ha observado una anomalía en el cromosoma 11q23 en algunos casos de leucemia secundaria en pacientes que han recibido epipodofilotoxinas. También se ha detectado esta anomalía en pacientes que han desarrollado leucemia secundaria después de ser tratados con quimioterapia que no contenía epipodofilotoxinas y en leucemia de novo. Otra característica asociada con leucemia secundaria en pacientes que habían recibido epipodofilotoxinas parece ser un periodo de latencia corto, con una media de tiempo de desarrollo de leucemia de aproximadamente 32 meses.

### **Hipersensibilidad**

El médico debe tener en cuenta la posible aparición de una reacción anafiláctica con etopósido, que se manifiesta por escalofríos, fiebre, taquicardia, broncoespasmo, disnea e hipotensión, que pueden ser fatales. El tratamiento es sintomático. Etopósido debe interrumpirse inmediatamente, iniciándose la administración de agentes presores, corticosteroides, antihistamínicos y/o expansores de volumen del plasma, según criterio médico.

### **Hipotensión**

Etopósido debe administrarse mediante perfusión intravenosa (normalmente durante un periodo de 30 a 60 minutos), ya que se ha notificado hipotensión como un posible efecto adverso de la inyección intravenosa rápida.

### **Reacción en el lugar de la inyección**

Pueden producirse reacciones en el lugar de la inyección durante la administración de etopósido. Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda controlar de cerca el lugar de perfusión para determinar la posible infiltración durante la administración del medicamento.

### **Bajos niveles de albúmina sérica**

Los niveles bajos de albúmina sérica se asocian con un aumento de la exposición a etopósido. Por tanto, los pacientes con bajos niveles de albúmina sérica pueden tener un mayor riesgo de presentar toxicidad asociada con etopósido.

### **Insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl = 15 a 50 ml/min) o grave (CrCl <15 ml/min) sometidos a hemodiálisis, etopósido debe administrarse a dosis reducida. Los parámetros hematológicos deben ser medidos y los ajustes de dosis en los ciclos posteriores considerados basados en la toxicidad hematológica y el efecto clínico en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave.

### **Insuficiencia hepática**

Los pacientes con insuficiencia hepática deberán controlarse regularmente la función hepática debido al riesgo de acumulación.

### **Síndrome de lisis tumoral**

Se ha notificado síndrome de lisis tumoral (a veces mortal) tras el uso de etopósido en asociación con otros medicamentos quimioterapéuticos. Es necesaria una vigilancia estrecha de los pacientes para detectar signos tempranos de síndrome de lisis tumoral, especialmente en pacientes con factores de riesgo tales como tumores voluminosos sensibles al tratamiento e insuficiencia renal. También deben considerarse las medidas preventivas apropiadas en pacientes con riesgo de esta complicación del tratamiento.

### **Potencial mutagénico**

Teniendo en cuenta el potencial mutagénico de etopósido, es necesario el uso de métodos anticonceptivos efectivos por parte de los pacientes de ambos sexos, hombres y mujeres, durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizar con el mismo. Se recomienda asesoramiento genético si el paciente desea tener hijos después de finalizar el tratamiento. Debido a que etopósido puede reducir la fertilidad masculina, podrá considerarse la conservación de espermatozoides para tener hijos en un futuro.

### **Excipientes**

Este medicamento no se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos porque contiene 30 mg/ml de alcohol bencílico.

Etopósido inyectable contiene polisorbato 80. En niños prematuros se ha asociado un producto inyectable de vitamina E que contiene polisorbato 80 a un síndrome de riesgo vital, consistente en fallo hepático y renal, deterioro pulmonar, trombocitopenia y ascitis.

Este producto contiene alrededor de 35% de etanol (alcohol).

Este medicamento puede ser perjudicial para las personas que padecen trastornos hepáticos, alcoholismo, epilepsia o lesiones o enfermedades cerebrales, así como para los niños y las mujeres embarazadas. La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

## **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

Dosis elevadas de ciclosporina, que alcancen concentraciones plasmáticas superiores a 2000 ng/ml, administradas conjuntamente con etopósido oral han provocado un incremento del 80% de la exposición de etopósido (AUC) y un descenso del 38% del aclaramiento total de etopósido comparado con la administración en monoterapia.

El tratamiento concomitante con cisplatino está asociado con una reducción del aclaramiento corporal total de etopósido.

El tratamiento concomitante con fenitoína se asocia con un aumento del aclaramiento de etopósido y disminución de la eficacia, y otro tratamiento antiepiléptico inductor de enzimas puede estar asociado con un aumento del aclaramiento de etopósido y disminución de la eficacia.

La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* es del 97%. Fenilbutazona, salicilato sódico y ácido acetilsalicílico pueden desplazar a etopósido unido a proteínas plasmáticas.

### **Efecto de etopósido sobre la farmacocinética de otros medicamentos**

La administración conjunta de medicamentos antiepilépticos y etopósido puede conducir a un menor control de las convulsiones debido a las interacciones farmacocinéticas entre los medicamentos.

La administración conjunta de warfarina y etopósido puede producir un aumento en la razón Normalizada Internacional (INR). Se recomienda una monitorización estrecha del INR.

### **Interacciones farmacodinámicas**

Existe un aumento de riesgo de enfermedad vacunal sistémica fatal con el uso de la vacuna de la fiebre amarilla. En pacientes inmunodeprimidos están contraindicadas las vacunas vivas.

Puede esperarse un efecto aditivo o sinérgico de etopósido con el uso previo o simultáneo con otros medicamentos con efecto mielosupresor similar.

Se ha descrito la resistencia cruzada entre antraciclinas y etopósido en ensayos preclínicos.

### **Población pediátrica**

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas apropiadas para evitar el embarazo durante el tratamiento con etopósido. Se ha demostrado que etopósido es teratógeno en ratones y ratas.

Debido al efecto potencialmente mutagénico de etopósido, se requiere tanto a hombres como a mujeres durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento la contracepción eficaz.

Se recomienda asesoramiento genético si el paciente desea tener hijos después de finalizar el tratamiento.

Embarazo

No hay datos o son limitados sobre el uso de etopósido en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. En general,

etopósido puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Etopósido no debe usarse durante el embarazo a menos que la condición clínica de la mujer requiera tratamiento con etopósido. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar quedarse embarazadas. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 6 meses después del tratamiento. Si se usa este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

#### Lactancia

Etopósido se excreta en la leche humana. Existe el potencial de reacciones adversas graves en lactantes por etopósido. Se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o discontinuar el etopósido, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

#### Fertilidad

Debido a que etopósido puede reducir la fertilidad masculina, debe considerarse la conservación de esperma para el propósito de concepción posterior.

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

No se han realizado estudios del efecto de etopósido sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Etopósido puede causar reacciones adversas que afecten a la capacidad para conducir o utilizar máquinas, tales como fatiga, somnolencia, náuseas, vómitos, ceguera cortical, reacciones de hipersensibilidad con hipotensión. Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten estas reacciones adversas que eviten conducir o utilizar máquinas.

### **REACCIONES ADVERSAS**

#### Resumen del perfil de seguridad

La supresión medular como factor limitante de la dosis constituye la toxicidad más significativa asociada al tratamiento con etopósido. En los estudios clínicos en los que se administró etopósido en monoterapia a una dosis total de  $\geq 450$

mg/m<sup>2</sup>, las reacciones adversas más frecuentes de cualquier gravedad fueron leucopenia (91%), neutropenia (88%), anemia (72%) trombocitopenia (23%), astenia (39%), náuseas y/o vómitos (37%), alopecia (33%) y escalofríos y/o fiebre (24%).

### Resumen tabulado de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en los estudios clínicos con etopósido y durante la experiencia post-comercialización. Estas reacciones adversas se presentan según la clasificación de órganos del sistema y frecuencia, que se define por las siguientes categorías: *muy frecuente* ( $\geq 1/10$ ), *frecuente* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *poco frecuente* ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), *raro* ( $\geq 1/ 10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), *no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)	Frecuentes	Leucemia aguda
Trastornos de sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia, leucopenia, mielosupresión*, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones anafilácticas**
	No conocida	Angioedema, broncoespasmo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos
	Poco frecuentes	Neuropatía periférica
	Raras	Ceguera cortical transitoria, neurotoxicidades (como somnolencia y fatiga), neuritis óptica, convulsiones***
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Arritmia, infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, hipotensión sistólica transitoria tras la administración intravenosa rápida
	Poco frecuentes	Hemorragia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Neumonía intersticial, fibrosis pulmonar
	No conocida	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, náuseas y vómitos
	Frecuentes	Diarrea, mucositis (incluyendo

		estomatitis y esofagitis)
	Raras	Disgeusia, disfagia
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Aumento de alaninaaminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de bilirrubina, hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia, pigmentación
	Frecuentes	Prurito, erupción, urticaria
	Raras	Dermatitis de recuerdo a radiación, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de mano-pie
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Infertilidad
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Infertilidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia, malestar
	Frecuentes	Extravasación****, flebitis
	Raras	Pirexia
<p>*Se ha notificado mielosupresión con desenlace fatal  **Las reacciones anafilácticas pueden ser fatales  ***Las convulsiones están asociadas de forma ocasional con las reacciones alérgicas  ****Las complicaciones por extravasación notificadas posteriormente a la comercialización incluyen toxicidad local del tejido blando, hinchazón, dolor, celulitis y necrosis incluyendo necrosis tisular</p>		

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En los párrafos a continuación, la incidencia de efectos adversos, expresados como porcentaje medio, se derivan de estudios que utilizaron etopósido como agente único.

#### *Toxicidad hematológica*

Se ha notificado mielosupresión con desenlace fatal tras la administración de etopósido. La mielosupresión es limitante de dosis con mucha frecuencia. La recuperación de la médula ósea es normalmente completa el día 20 y no se ha notificado toxicidad acumulativa.

El nadir de granulocitos y plaquetas tiende a aparecer a aproximadamente 10 a 14 días después de la administración de etopósido dependiendo de la forma de

administración y el esquema de tratamiento. Los nadires tienden a aparecer antes con la administración intravenosa comparado con la administración oral.

Se observó leucopenia y leucopenia grave (menos de 1.000 células/mm<sup>3</sup>) en el 91% y 17% respectivamente para etopósido. Se observó trombocitopenia y trombocitopenia grave (menos de 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) en el 23% y 9% respectivamente para etopósido/etopósido fosfato. En pacientes con neutropenia tratados con etopósido fueron muy frecuentes notificaciones de fiebre e infección. Se ha notificado hemorragia.

#### *Toxicidad gastrointestinal*

Las náuseas y vómitos son las principales reacciones de toxicidad gastrointestinal de etopósido. Las náuseas y vómitos normalmente pueden controlarse con antieméticos.

#### *Alopecia*

Se observó alopecia reversible, a veces progresando hasta calvicie total hasta en el 44% de los pacientes tratados con etopósido.

#### *Hipotensión*

Se ha notificado hipotensión transitoria tras la administración rápida intravenosa en pacientes tratados con etopósido que no se ha asociado con toxicidad cardíaca o cambios electrocardiográficos. La hipotensión normalmente responde al interrumpirse la perfusión de etopósido y/o otras medidas de soporte según sea necesario. Cuando se reinicia la perfusión, deberá realizarse una administración más lenta. No se ha detectado hipotensión retardada.

*Hipertensión:* En estudios clínicos que incluyen etopósido, se han notificado episodios de hipertensión. Si la hipertensión es clínicamente significativa en pacientes con etopósido, deberá iniciarse un tratamiento de soporte adecuado.

#### *Hipersensibilidad*

Además se han descrito reacciones anafilácticas durante o inmediatamente después de la administración intravenosa de etopósido. No está claro el papel de la concentración o velocidad de perfusión en el desarrollo de reacciones anafilácticas. La presión sanguínea habitualmente se normaliza a las pocas horas

de la interrupción de la perfusión. Se pueden producir reacciones anafilácticas con la dosis inicial de etopósido.

Se han notificado reacciones anafilácticas caracterizadas por escalofríos, taquicardia, broncoespasmo, disnea, diaforesis, pirexia, prurito, hipertensión o hipotensión, síncope, náuseas y vómitos en el 3% (7 de 245 pacientes tratados con etopósido en 7 estudios clínicos) de pacientes tratados con etopósido. En el 2% de los pacientes se notificó rubor facial y erupciones cutáneas en el 3%. Estas reacciones generalmente han respondido rápidamente al cese de la perfusión y administración de agentes supresores, corticosteroides, antihistamínicos o expansores de volumen, según sea apropiado.

Se han notificado reacciones agudas fatales que incluyen broncoespasmo con etopósido. También se ha notificado apnea con reanudación espontánea de la respiración tras el cese de la perfusión.

#### *Complicaciones metabólicas*

Se ha descrito síndrome de lisis tumoral (en algunos casos fatal) tras la administración de etopósido en combinación con otros fármacos quimioterápicos.

#### *Población pediátrica*

Se espera que el perfil de seguridad entre pacientes pediátricos y adultos sea similar.

#### *Notificación de sospechas de reacciones adversas:*

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a Microsules Argentina y a través del sistema de Farmacovigilancia de ANMAT.

***“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:***

***<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”***

## **Sobredosificación**

Dosis totales de 2,4 g/m<sup>2</sup> a 3,5 g/m<sup>2</sup> administradas por vía intravenosa durante 3 días han dado lugar a mucositis y mielotoxicidad grave. Se ha notificado acidosis metabólica y casos de hepatotoxicidad grave en pacientes que recibían dosis intravenosas de etopósido más altas que las recomendadas.

No se dispone de ningún antídoto específico. El tratamiento debe ser sintomático y de soporte, y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente. Etopósido y sus metabolitos no son dializables.

No se conoce antídoto para el etopósido.

***"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:***

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutierrez: (01) 962 - 6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (01) 654 - 6648 / 658 - 7777"

***"TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".***

***"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".***

## **Conservación**

Conservar a temperatura ambiente, inferior a 25°C, en su envase original.

Una vez efectuada la dilución puede ser conservada durante 24 horas a temperatura ambiente.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 45.668

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez. Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana km 36,5  
C 1619 IEA – Garín (Pdo. de Escobar)  
Pcia. de Buenos Aires  
TE 03327 452629  
[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

Fecha última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-36551731 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.07.16 19:07:14 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.07.16 19:07:21 -03:00

## **Prospecto: información para el paciente**

Industria Argentina

### **ETOPÓSIDO MICROSULES**

### **ETOPÓSIDO 100 mg/5 ml**

Solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de Administración: Intravenosa



”Este Medicamento es Libre de Gluten”

### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento**

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Etopósido Microsules y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Etopósido Microsules
3. Cómo usar Etopósido Microsules
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Etopósido Microsules
6. Información adicional

### **1.- Qué es Etopósido Microsules y para qué se utiliza**

Etopósido Microsules contiene un principio activo denominado etopósido. Pertenece al grupo de medicamentos citotóxicos o antineoplásicos, que actúan deteniendo el crecimiento de células cancerosas.

IF-2020-37718219-APN-DGA#ANMAT

Etopósido se usa en el tratamiento de determinados tipos de cáncer en adultos:

- cáncer testicular,
- cáncer de pulmón de células pequeñas (microcítico),
- cáncer de la sangre (leucemia mieloide aguda),
- tumor del sistema linfático (linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano),
- cánceres del sistema reproductivo (neoplasia trofoblástica gestacional y cáncer ovárico).

Estopósido se usa en el tratamiento de determinados tipos de cáncer en niños:

- cáncer de la sangre (leucemia mieloide aguda),
- tumor del sistema linfático (linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano).

Conviene que hable con su médico del motivo exacto por el que le han prescrito etoposido.

## **2.- Qué necesita saber antes de que le administren Etopósido**

### **Microsules**

#### **No use Etopósido Microsules:**

- si es alérgico a etopósido, a cualquiera de sus metabolitos o a cualquiera de los demás componentes incluidos en la composición del medicamento (ítem 6)
- si ha recibido recientemente una vacuna con virus vivos, incluyendo la vacuna contra la fiebre amarilla,
- si está dando el pecho o planea hacerlo.

Si algo de lo anterior le afecta, o si no está seguro de si es así, consulte a su médico, éste podrá aconsejarle.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a recibir Etopósido:

- si tiene alguna infección,
- si ha recibido radioterapia o quimioterapia recientemente,
- si tiene niveles bajos de una proteína llamada albúmina en la sangre.
- si tiene problemas en el hígado o en los riñones.

El tratamiento anticanceroso eficaz puede destruir las células cancerosas con rapidez en grandes cantidades.

En muy raras ocasiones, esto puede provocar la liberación de cantidades nocivas de estas células cancerosas en la sangre. En este caso, puede causar problemas en el hígado, el riñón, el corazón o la sangre, que podrían producir la muerte, si no se tratan.

Para prevenir esto, el médico debe realizar análisis de sangre con regularidad con el fin de controlar el nivel de estas sustancias durante el tratamiento con este medicamento.

Este medicamento puede provocar una reducción del nivel de algunas células de la sangre que podría hacerle sufrir infecciones o impedir que la sangre se coagule tan bien como debería si sufre algún corte.

Para comprobar que esto no ocurre, le harán análisis de sangre al inicio del tratamiento y antes de cada dosis que le administren.

Si tiene la función del hígado o del riñón reducida, puede que su médico desee también que se haga análisis de sangre regulares para controlar estos niveles.

### **Uso de Etopósido Microsules con otros medicamentos**

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Esto es especialmente importante:

- si está tomando un medicamento llamado ciclosporina (que se usa para reducir la actividad del sistema inmunitario),
- si está recibiendo tratamiento con cisplatino (un medicamento que se usa para tratar el cáncer),
- si está tomando fenitoína o algún otro medicamento que se use para la epilepsia,
- si está tomando warfarina (un medicamento que se usa para evitar la formación de coágulos de sangre),
- si ha recibido recientemente alguna vacuna con microorganismos vivos,
- si está tomando fenilbutazona, salicilato sódico o aspirina,

- si está tomando alguna antraciclina (un grupo de medicamentos que se usan para tratar el cáncer),
- si está tomando algún medicamento con un mecanismo de acción similar a etopósido

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

No debe usarse etopósido durante el embarazo a menos que su médico se lo indique claramente.

No debe dar el pecho mientras esté recibiendo etopósido.

Los pacientes de ambos sexos, hombres y mujeres, en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz (p. ej., método de barrera o preservativo) durante el tratamiento y al menos 6 meses tras finalizar el tratamiento con etopósido.

Se recomienda a los pacientes de sexo masculino tratados con etopósido que no conciban ningún hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo. Además, se recomienda a los hombres que busquen asesoramiento sobre conservación de espermatozoides antes de iniciar el tratamiento.

Los pacientes de ambos sexos que se planteen tener un hijo después del tratamiento con etopósido deben comentarlo con su médico.

### **Conducción y uso de máquinas**

Algunos de los efectos adversos del tratamiento con etopósido podrían afectar a su capacidad de conducir y usar máquinas con seguridad. Su médico decidirá si puede hacerlo de forma segura.

Los pacientes deben tener precaución cuando realicen tareas como conducir automóviles y manejar máquinas hasta comprobar que el tratamiento con el medicamento no afecta a su capacidad para desempeñar estas actividades.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de Etopósido Microsules**

Este medicamento no se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos porque contiene 30 mg/ml de alcohol bencílico.

Por el contenido de alcohol etílico, alrededor del 35%, es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El alcohol también se tiene que tener en cuenta en niños y grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades del hígado o epilepsia.

También contiene 80 mg/ml de polisorbato 80. No debe darse a bebés prematuros o a recién nacidos. Puede causar reacciones tóxicas y alérgicas en niños de hasta 3 años de edad.

### **3.- Cómo usar Etopósido Microsules**

Etopósido se lo administrará un médico o enfermero. Se lo administrarán en forma de perfusión en una vena. Puede tardar entre 30 y 60 minutos.

La dosis que recibirá será específica para usted y la calculará el médico. La dosis habitual, basada en el etopósido, es de entre 50 y 100 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal, diariamente durante 5 días seguidos, o entre 100 y 120 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal los días 1, 3 y 5. Este ciclo de tratamiento podrá repetirse después en función de los resultados de los análisis de sangre, pero durante al menos 21 días después del primer ciclo de tratamiento.

En los niños tratados por un cáncer de la sangre o el sistema linfático, la dosis utilizada es de entre 75 y 150 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal diariamente durante 2-5 días.

En algunas ocasiones, el médico podría prescribir una dosis distinta, sobre todo si está recibiendo o ha recibido otros tratamientos para el cáncer o si padece problemas en los riñones.

### **Si usa más Etopósido Microsules del que debe**

Dado que etopósido se administra bajo la supervisión de su médico, es muy improbable que pueda recibir demasiada. No obstante, si experimenta efectos secundarios después de recibir etopósido, comuníquese inmediatamente a su médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más cercano:

***"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:***

IF-2020-37718219-APN-DGA#ANMAT

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Puede precisar de atención médica urgente.

Los síntomas de una sobredosis con etopósido incluyen los efectos adversos detallados en el ítem 4, pero suelen tener una naturaleza más grave.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

#### **4.- Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, la ciclofosfamida puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas lo sufran.

**Informe a su médico inmediatamente si experimenta:**

**hinchazón de la lengua o garganta, dificultad para respirar, látido rápido del corazón, rubor de la piel o erupción. Podrían ser signos de una reacción alérgica grave.**

En ocasiones se ha observado **daño grave en el hígado, en los riñones o en el corazón** debido a un trastorno llamado síndrome de lisis tumoral que está causado por la entrada de cantidades nocivas de sustancias de las células cancerosas en el torrente circulatorio cuando etopósido se administra junto con otros fármacos que se usan para tratar el cáncer.

**Posibles efectos adversos** experimentados con etopósido son:

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- trastornos de la sangre (por eso le harán análisis de sangre entre los ciclos de tratamiento)
- alteraciones del color de la piel (pigmentación)
- estreñimiento
- pérdida de cabello temporal
- sensación de debilidad (astenia)
- náuseas y vómitos
- sensación de encontrarse mal en general

- dolor abdominal –
- daño en el hígado (hepatotoxicidad)
- pérdida de apetito
- elevación de las enzimas hepáticas
- aumento de la bilirrubina

**Frecuentes** (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- leucemia aguda
- reacciones alérgicas graves
- latido irregular del corazón (arritmia)
- ataque al corazón (infarto de miocardio)
- presión arterial alta
- presión arterial baja
- mareo
- llagas en los labios, la boca o úlceras en la garganta
- diarrea
- problemas de la piel como picor o sarpullido
- reacciones en el lugar de la perfusión
- inflamación de una vena
- infección

**Poco frecuentes** (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

- cosquilleo u hormigueo en las manos y los pies
- hemorragia

**Raras** (pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas)

- reflujo ácido
- ceguera temporal
- rubor
- dificultad para tragar
- alteración del gusto de las cosas
- reacciones graves de la piel y/o las membranas mucosas, que pueden incluir

ampollas dolorosas y fiebre, desprendimiento extenso de la piel(síndrome de Stevens-Johnson

- reacciones alérgicas graves
- convulsiones (crisis epiléptica)
- fiebre
- somnolencia o cansancio
- problemas para respirar
- sarpullido parecido a una quemadura solar que puede aparecer en la piel expuesta previamente a radioterapia y puede ser grave (dermatitis por radiación)

**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- síndrome de lisis tumoral (complicaciones que se producen por las sustancias que liberan las células cancerosas tratadas cuando entran en la sangre)
- hinchazón de la cara y la lengua,
- infertilidad
- dificultad para respirar

## **Comunicación de efectos adversos**

### ***Notificación de sospechas de reacciones adversas:***

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente se puede comunicar directamente con el laboratorio Microsules Argentina o con Farmacovigilancia de ANMAT.

***“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:***

***<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”***

## **5.-Conservación de Etopósido Microsules**

Conservar a temperatura ambiente inferior a 25 °C, en su envase original.

Una vez diluido, de no usar en forma inmediata se puede conservar durante 24 h a temperatura ambiente.

No utilice Etopósido Microsules después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

## **6.-Información adicional**

### **Composición:**

Cada frasco ampolla contiene:

Etopósido 100 mg

Excipientes: Polietilenglicol 300, Polisorbato 80, Alcohol bencílico, Acido cítrico anhidro, Alcohol absoluto c.s.p. 5 ml

### **Presentaciones Autorizadas**

Envases con 1 frascos ampolla;

50 frascos ampollas para USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

***Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños***

**Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica  
y no puede repetirse sin nueva receta médica**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 45.668

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez. Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana Km 36,5

B1619IEA – Garín (Pdo. de Escobar) Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

Fecha de última revisión:

IF-2020-37718219-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-36551731 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.07.16 19:07:34 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.07.16 19:07:35 -03:00