AMILIX®

BIOSIDUS

AZACITIDINA 100 mg

Polvo liofilizado para inyectable
Industria Argentina - Venta Bajo Receta Archivada

Composición:
Cada frasco-ampolla contiene:

Azacitidina	100 mg
Manitol	100 mg

Acción terapéutica:
Agente antineoplásico.
Código ATC: L01BC07

Indicaciones:
AMILIX® está indicado en adultos, que no son elegibles para el trasplante de células madre hematopoyéticas, para tratar:
-Síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo intermedio (2) y de alto riesgo, de acuerdo al Sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS, por sus siglas en inglés, (International Prognostic Scoring System).
-Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con 10 a 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo.
-Leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30% de blastos y displasia multi-linaje, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
-LMA con >30% de blastos medulares según la clasificación de la OMS.

Propiedades farmacológicas
Propiedades farmacodinámicas
La azacitidina es un nucleósido pirimidínico análogo de la citidina. Se cree que la azacitidina ejerce sus efectos antineoplásicos al provocar una hipometilación del ADN y una citotoxicidad directa sobre las células hematopoyéticas anómalas presentes en la médula ósea. Los efectos citotóxicos de azacitidina pueden deberse a diversos mecanismos, que incluyen la inhibición del ADN, el ARN y la síntesis de proteínas, la incorporación en el ARN y en el ADN, y la activación de las vías que causan daño en el ADN. Las células no proliferativas son relativamente insensibles a azacitidina. La incorporación de azacitidina en el ADN produce la inhibición de las metiltransferasas de ADN, lo que lleva a la hipometilación del ADN. La hipometilación del ADN de genes metilados aberrantemente, que intervienen en las vías de regulación normal del ciclo celular, diferenciación y muerte puede producir la re-expresión de genes y el restablecimiento de funciones supresoras del cáncer en las células cancerosas y puede restaurar la función de los genes que son esenciales para la diferenciación y proliferación. No se ha establecido la importancia relativa de la hipometilación del ADN frente a la citotoxicidad u otras actividades de azacitidina con los desenlaces clínicos. Los efectos citotóxicos de la azacitidina provocan la muerte de las células de división rápida, incluyendo a las células cancerosas que no responden a los mecanismos normales de control de la proliferación.

Propiedades farmacocinéticas
Las propiedades farmacocinéticas de la azacitidina se estudiaron después de dosis únicas de 75 mg/m² administradas por vías subcutánea e intravenosa:
Absorción: La azacitidina se absorbió rápidamente después de la administración por vía subcutánea; se produjeron concentraciones plasmáticas máximas de azacitidina de 750 ± 403 ng/ml a las 0,5 horas, después de la administración de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de la azacitidina después de la administración por vía subcutánea en relación con la intravenosa fue de aproximadamente el 89%, basado en el área bajo la curva (ABC).
El área bajo la curva y la concentración plasmática máxima (Cmáx) de la administración de azacitidina por vía subcutánea fueron aproximadamente proporcionales en el intervalo de dosis de 25 a 100 mg/m².
Distribución: Después de la administración por vía intravenosa, el volumen medio de distribución fue de 76 ± 26 L, y el aclaramiento sistémico fue de 147 ± 47 L/h.
Metabolismo: El metabolismo de la azacitidina no está mediado por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), sulfotransferasas (SULT) y glutatión transferasas (GST). El metabolismo de la azacitidina es mediante hidrólisis espontánea y por desaminación mediada por la citidina deaminasa. En fracciones S9 del hígado humano, la formación de metabolitos fue independiente del NADPH, lo que implica que el metabolismo de azacitidina no fue mediado por las isoenzimas del citocromo P450. Un estudio in vitro de azacitidina con hepatocitos humanos cultivados indica que, a concentraciones de 1,0 a 100 µM (es decir, hasta concentraciones aproximadamente 30 veces más altas que las que se alcanzan clínicamente), azacitidina no induce al CYP 1A2, 2C19, 3A4 o 3A5. En estudios para evaluar la inhibición de una serie de isoenzimas del P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), azacitidina en concentraciones de hasta 100 µM no produjo inhibición. Por lo tanto, es improbable la inducción o la inhibición enzimática del CYP por azacitidina a concentraciones plasmáticas clínicamente alcanzables.
Excreción: La azacitidina se aclara rápidamente del plasma, con una semivida de eliminación (t½) media de 41 ± 8 minutos, después de la administración por vía subcutánea. No se produce acumulación de azacitidina tras la administración subcutánea de 75 mg/m² una vez al día durante 7 días. La excreción urinaria es la principal ruta de eliminación de la azacitidina y/o de sus metabolitos. Después de la administración por vías intravenosa y subcutánea de 14C-azacitidina, el 85% y 50% de la radioactividad administrada se recuperó en la orina respectivamente, mientras que <1% se recuperó en las heces.
Poblaciones especiales
No se han estudiado los efectos de la disfunción hepática, sexo, edad o raza sobre la farmacocinética de la azacitidina.
Insuficiencia renal
La insuficiencia renal no tiene un efecto importante en la exposición farmacocinética de azacitidina tras administraciones únicas y múltiples por vía subcutánea. Tras la administración por vía subcutánea de una dosis única de 75mg/m², los valores de exposición medios (AUC y Cmáx) de los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave aumentaron en un 11-21%, un 15-27% y un 41-66%, respectivamente, en comparación con los sujetos con la función renal normal. Sin embargo, la exposición estaba dentro del mismo rango general de exposiciones observado para los sujetos con la función renal normal. La azacitidina puede administrarse a pacientes con insuficiencia renal sin la necesidad de realizar un ajuste de la dosis inicial siempre que se monitorice la toxicidad en estos pacientes, puesto que azacitidina y/o sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón.
Farmacogenómica
No se ha investigado formalmente el efecto de los polimorfismos conocidos de la citidina deaminasa sobre el metabolismo de la azacitidina.

Posología y modo de administración
El tratamiento con AMILIX® debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de fármacos quimioterapéuticos. Los pacientes deben ser tratados previamente con antieméticos para las náuseas y los vómitos.

Posología
La dosis inicial recomendada para el primer ciclo de tratamiento, para todos los pacientes independientemente de los valores hematológicos iniciales, es de 75mg/m² de superficie corporal, administrados por vía subcutánea por día, durante 7 días, seguido de un período de reposo de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días). Se recomienda que los pacientes reciban tratamiento durante un mínimo de seis ciclos. El tratamiento debe continuarse mientras el paciente siga beneficiándose o hasta la progresión de la enfermedad. Se deben vigilar la respuesta/toxicidad hematológica y la toxicidad renal de los pacientes; puede ser necesario un retraso en el inicio del siguiente ciclo o una disminución de una dosis, como se explica más adelante.

Análisis de laboratorio
Antes de iniciar el tratamiento y antes de cada ciclo de tratamiento, deben realizarse pruebas de función hepática y determinarse la creatinina sérica y el bicarbonato sérico. Deben efectuarse recuentos sanguíneos completos antes del inicio del tratamiento y cuando sea necesario para monitorizar la respuesta y la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento.
Ajuste de la dosis debido a toxicidad hematológica
La toxicidad hematológica se define como el recuento sanguíneo más bajo alcanzado en un ciclo determinado (nadir), si el recuento de plaquetas es $\leq 50,0 \times 10^9$/l o el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $\leq 1 \times 10^9$/l.
La recuperación se define como un aumento de la/s línea/s celular/es en las que se observó una toxicidad hematológica, como mínimo, igual a la mitad de la diferencia entre el nadir y el recuento inicial, más el recuento nadir; es decir, recuento sanguíneo en la recuperación ≥ recuento nadir + (0,5 × [recuento inicial – recuento nadir]).
Pacientes sin una disminución de los recuentos sanguíneos iniciales (es decir, leucocitos $\geq 3,0 \times 10^9$ /l y Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,5 \times 10^9$ /l, y recuento plaquetario $\geq 75,0 \times 10^9$ /l) antes del primer tratamiento
Si se observa toxicidad hematológica después del tratamiento con AMILIX®, el siguiente ciclo de tratamiento debe retrasarse hasta que el recuento plaquetario y el RAN se hayan recuperado. Si la recuperación se alcanza en un plazo de 14 días, no es necesario un ajuste de la dosis. Sin embargo, si la recuperación no se ha alcanzado en un plazo de 14 días, la dosis debe reducirse según la siguiente tabla.
Después de las modificaciones de la dosis, la duración del ciclo debe volver a ser de 28 días.

Recuentos Nadir		% de dosis en el ciclo siguiente, si la recuperación* no se alcanza en un plazo de 14 días
RAN ($x10^9$/l)	Plaquetas($x10^9$/l)	
≤1,0	≤50,0	50%
> 1,0	>50,0	100%

*Recuperación = recuentos ≥ recuento nadir + (0,5 × [recuento inicial – recuento nadir]).

En pacientes con valores basales de recuento leucocitario (es decir, leucocitos < $3,0 \times 10^9$/l, recuento absoluto de neutrófilos < $1,5 \times 10^9$/l, o recuento plaquetario < $75,0 \times 10^9$/l, antes del primer tratamiento
Después del tratamiento con AMILIX®, si la disminución del recuento leucocitario del RAN o del recuento plaquetario con respecto al recuento antes del tratamiento es ≤50 % o superior al 50 %, pero con una mejoría en la diferenciación de cualquier línea celular, el siguiente ciclo no debe retrasarse y no debe efectuarse ningún ajuste de la dosis. Si la disminución del recuento leucocitario del RAN o del recuento plaquetario es superior al 50 % con respecto al recuento antes del tratamiento, y no hay mejoría en la diferenciación de líneas celulares, el siguiente ciclo de tratamiento con AMILIX® debe retrasarse hasta que el recuento plaquetario y el RAN se hayan recuperado. Si la recuperación se alcanza en un plazo de 14 días, no es necesario un ajuste de la dosis. Sin embargo, si la recuperación no se ha alcanzado en un plazo de 14 días, debe determinarse la celularidad de la médula ósea. Si la celularidad de la médula ósea es >50 %, no debe efectuarse un ajuste de la dosis. Si la celularidad de la médula ósea es ≤50 %, el tratamiento debe retrasarse y la dosis debe disminuirse, según la siguiente tabla:

Celularidad de la médula ósea	% de la dosis en el siguiente ciclo, si la recuperación no se alcanza en un plazo de 14 días	
	Recuperación * ≤21 días	Recuperación * >21 días
15-50%	100%	50%
<15%	100%	33%

*Recuperación = recuentos ≥recuento nadir + (0,5 × [recuento inicial – recuento nadir]).

Después de las modificaciones de la dosis, la duración del ciclo debe volver a ser de 28 días.

Poblaciones especiales:
Administración en pacientes en edad avanzada:
No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis en los pacientes de edad avanzada.
Se sabe que la azacitidina y sus metabolitos se excretan en gran medida por los riñones y el riesgo de que se produzcan reacciones de toxicidad en respuesta a este fármaco puede ser mayor en los pacientes con deterioro de la función renal. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen una mayor probabilidad de presentar una reducción de la función renal, deberá seleccionarse la dosis con cuidado, y será útil realizar monitoreos de la función renal en dichos pacientes.

Insuficiencia renal:
Se puede administrar AMILIX® a pacientes con insuficiencia renal sin la necesidad de ajustar la dosis inicial. Si se producen disminuciones inexplicadas de los niveles de bicarbonato sérico a menos de 20 mmol/l, la dosis deberá disminuirse en un 50 % en el siguiente ciclo. Si se producen aumentos inexplicados de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico en sangre (NUS) a ≥2 veces superiores a los valores iniciales y superiores al límite superior de la normalidad (LSN), el siguiente ciclo deberá retrasarse hasta que los valores vuelvan a la normalidad o a los valores iniciales, y la dosis deberá disminuirse en un 50 % en el siguiente ciclo de tratamiento.

Insuficiencia hepática:
No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. Se deben vigilar atentamente las reacciones adversas en los pacientes con insuficiencia orgánica hepática grave. Antes del tratamiento inicial, no se recomienda ninguna modificación específica de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática; las modificaciones posteriores de la dosis debe basarse en los valores hematológicos. AMILIX® está contraindicado en los pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados.

Población pediátrica:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de AMILIX® en niños de 0 a 17 años. No se dispone de datos.

Forma de Administración
La suspensión de AMILIX® se administra por vía subcutánea en el brazo, el muslo o el abdomen. Las dosis mayores a 4 ml se deben dividir en partes iguales entre dos jeringas, cuyo contenido se debe inyectar en dos lugares separados. Deben alternarse los puntos de inyección (muslo, abdomen o parte superior del brazo). Las nuevas inyecciones se deben administrar a una distancia mínima de 2,5 cm con respecto a un lugar de inyección previa, y nunca en zonas irritadas, enrojecidas, duras o con hematomas.

Preparación para administración subcutánea:
AMILIX® se debe reconstituir en condiciones asépticas con 4 ml de agua para inyectables estéril. El diluyente se debe inyectar lentamente en el interior del vial. Agitar o girar vigorosamente el vial hasta alcanzar una suspensión uniforme. La suspensión tendrá un aspecto lechoso. La suspensión resultante contendrá 25 mg/ml de azacitidina.

Preparación para la administración subcutánea inmediata:
Las dosis mayores de 4 ml se deben dividir en partes iguales entre dos jeringas. El producto se puede mantener a temperatura ambiente hasta 1 hora, pero se debe administrar en un plazo máximo de 1 hora tras la reconstitución.

Preparación para la administración subcutánea diferida:
El producto reconstituido se puede dejar en el vial o traspasarse a una jeringa. Las dosis mayores a 4 ml se deben dividir en partes iguales entre dos jeringas. El producto se debe refrigerar inmediatamente y puede permanecer en condiciones de refrigeración (2°C – 8°C), durante un máximo de 8 horas. Una vez extraído el producto del refrigerador, la temperatura de la suspensión se debe equilibrar con la temperatura ambiente durante un máximo de 30 minutos antes de la administración.

Administración subcutánea:
Para lograr una suspensión homogénea, el contenido de la jeringa se deberá resuspender inmediatamente antes de la administración. Para resuspender, hacer girar enérgicamente la jeringa entre la palma de las manos hasta lograr una suspensión uniforme de aspecto turbio.

Estabilidad de la suspensión:
Una vez reconstituida para administración subcutánea, AMILIX® se puede conservar durante un máximo de 1 hora a 25°C ó hasta un máximo de 8 horas a temperaturas comprendidas entre 2°C y 8°C (refrigerador).

Preparación para administración intravenosa:
Reconstituir el número de viales de AMILIX® para alcanzar la dosis deseada.
Reconstituir cada vial con 10 ml de agua estéril para inyección. Agitar el vial hasta que todos los sólidos se disuelvan. La solución resultante tendrá una concentración de azacitadina de 10 mg/ml. La solución debe ser límpida. El fármaco parenteral debe ser inspeccionado visualmente previamente a la administración para detectar partículas y decoloración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.
Extraer la cantidad requerida de solución de AMILIX® para administrar la dosis deseada e inyectarla en una bolsa de infusión de 50-100 ml de cloruro de sodio 0,9% para inyección o Ringer lactato para inyección.

Incompatibilidad de la solución intravenosa:
AMILIX® es incompatible con soluciones de dextrosa al 5%, Hespan, o soluciones que contengan bicarbonato. Estas soluciones tienen el potencial de incrementar la tasa de degradación de azacitidina y por lo tanto deben evitarse.

Administración intravenosa:
AMILIX® en solución se administra por vía intravenosa. Administrar la dosis total en un período de 10 a 40 minutos. La administración debe completarse dentro de la hora posterior a la reconstitución del vial.

Estabilidad de la solución:
AMILIX® reconstituido para administración intravenosa puede conservarse a 25°C pero la administración debe completarse dentro de la hora posterior a la reconstitución del vial.

Contraindicaciones
- Hipersensibilidad conocida a la azacitidina o al manitol.
- Pacientes con tumores hepáticos malignos en estadio avanzado.
- Lactancia.

Advertencias y precauciones
Toxicidad hematológica
El tratamiento con azacitidina se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia, especialmente en los dos primeros ciclos. Deben efectuarse recuentos sanguíneos completos cuando sea necesario para vigilar la respuesta y la toxicidad, pero por lo menos, antes de cada ciclo de tratamiento. Después de la administración de la dosis recomendada para el primer ciclo, la dosis para los ciclos posteriores debe reducirse o su administración debe retrasarse según sean el recuento nadir y la respuesta hematológica. Se debe advertir a los pacientes que comuniquen inmediatamente episodios febriles. Se aconseja a los pacientes y a los médicos que estén atentos a la presencia de signos y síntomas de hemorragia.

Insuficiencia hepática
No se ha estudiado la seguridad y eficacia de azacitidina en pacientes con SMD y deterioro de la función renal o hepática.
Durante el tratamiento con azacitidina, se han comunicado casos raros de coma hepático progresivo y muerte en pacientes con masa tumoral extensa por metástasis, especialmente en pacientes con albúmina basal <30 g/l.
La azacitidina está contraindicada en pacientes con tumores hepáticos malignos en estadio avanzado.

Insuficiencia renal
En los pacientes tratados con azacitidina por vía intravenosa en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, se han notificado anomalías renales que variaron entre un aumento de la creatinina sérica e insuficiencia renal y muerte. Además, cinco pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC), tratados con azacitidina y etopósido, desarrollaron acidosis tubular renal, definida como una disminución del bicarbonato sérico a <20 mmol/l, asociada a orina alcalina e hipopotasemia (potasio sérico <3 mmol/l). Si se producen disminuciones inexplicadas del bicarbonato sérico (<20 mmol/l) o aumentos de la creatinina sérica o del NUS, la dosis debe disminuirse o la administración debe retrasarse.

Se debe informar a los pacientes que notifiquen inmediatamente la oliguria y la anuria al médico.

Aunque no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la frecuencia de las reacciones adversas entre los sujetos con la función renal normal en comparación con los que presentaban insuficiencia renal, se debe vigilar atentamente la toxicidad en los pacientes con insuficiencia renal, puesto que azacitidina y/o sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón.

Análisis de laboratorio
Antes de iniciar el tratamiento y antes de cada ciclo de tratamiento, deben realizarse pruebas de función hepática y determinarse la creatinina sérica y el bicarbonato sérico. Deben efectuarse recuentos sanguíneos completos antes del inicio del tratamiento y cuando sea necesario para vigilar la respuesta y la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento.

Enfermedad pulmonar y cardíaca
Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva grave, cardiopatía clínicamente inestable o enfermedad pulmonar fueron excluidos de los estudios de registro; por lo tanto, no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de azacitidina en estos pacientes. De acuerdo a datos recientes de estudios clínicos en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o pulmonar se observó un aumento significativo de la incidencia de eventos adversos cardiacos con la administración de azacitidina. Por lo tanto, se aconseja precaución al prescribir azacitidina a estos pacientes. Se debe considerar una evaluación cardiopulmonar antes y durante el tratamiento.

Fascitis necrosante
Se han notificado casos de fascitis necrosante, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con azacitidina. Se debe suspender el tratamiento con azacitidina en los pacientes que desarrollen fascitis necrosante y se debe iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado.

Síndrome de lisis tumoral
Los pacientes con riesgo de sufrir dicho síndrome son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes y se deben adoptar las precauciones adecuadas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
El metabolismo de la azacitidina no está mediado por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), sulfotransferasas (SULT) y glutatión transferasas (GST), por lo tanto, las interacciones relacionadas con estas enzimas metabolizantes in vivo se consideran improbables.
Los efectos inhibitorios o inductores clínicamente significativos de la azacitidina sobre las enzimas del citocromo P450 son improbables.
No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica clínica con la azacitidina.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres
Las mujeres en edad fértil y los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta tres meses tras finalizar el tratamiento.

Fertilidad
No hay información acerca del efecto de azacitidina sobre la fecundidad en humanos. En los animales se han documentado reacciones adversas con el uso de azacitidina sobre la fecundidad masculina. Se debe aconsejar a los hombres que no conciban un hijo mientras reciben tratamiento, debiendo utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta tres meses después del mismo. Antes de iniciar el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes varones que pidan asesoramiento sobre la conservación de esperma.

Embarazo
No hay datos suficientes relativos al uso de azacitidina en mujeres embarazadas. Los estudios en ratones han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo en seres humanos. A partir de los resultados de los estudios en animales y de su mecanismo de acción, azacitidina no debe utilizarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, a menos que sea claramente necesario. Las ventajas del tratamiento deben sopesarse frente al posible riesgo para el feto en cada caso concreto.

Lactancia
Se desconoce si azacitidina/metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a las posibles reacciones adversas graves en el niño lactante, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con azacitidina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas:
La influencia de azacitidina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se debe advertir a los pacientes que pueden sufrir reacciones adversas, como fatiga con el uso de azacitidina. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir un vehículo o utilizar máquinas.

Reacciones adversas
Resumen del perfil de seguridad
Población adulta con SMD, LMMC y LMA (20-30 % de blastos medulares)
En el 97% de los pacientes se han producido reacciones adversas consideradas posible o probablemente relacionadas con la administración de azacitidina.
Las reacciones adversas graves más frecuentes observadas en los ensayos clínicos fueron neutropenia febril (8,0 %) y anemia (2,3 %). Otras reacciones adversas graves fueron infecciones tales como sepsis neutropénica (0,8 %) y neumonía (2,5 %) (algunas con desenlace mortal), trombocitopenia (3,5 %), reacciones de hipersensibilidad (0,25 %) y reacciones hemorrágicas (por ejemplo, hemorragia cerebral [0,5 %], hemorragia gastrointestinal [0,8 %] y hemorragia intracraneal [0,5 %]). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con el tratamiento con azacitidina fueron reacciones hematológicas (71,4 %), incluyendo trombocitopenia, neutropenia y leucopenia (generalmente de grado 3 o 4); reacciones gastrointestinales (60,6 %), incluyendo náuseas, vómitos (generalmente de grado 1 o 2), o reacciones en el lugar de la inyección (77,1 %; generalmente de grado 1 o 2).

Población adulta de 65 años o más con LMA con >30 % de blastos medulares
Las reacciones adversas graves más frecuentes (≥10 %) observadas fueron neutropenia febril (25,0 %), neumonía (20,3 %) y pirexia (10,6 %). Otras reacciones adversas graves notificadas con menor frecuencia en el grupo de tratamiento con azacitidina fueron sepsis (5,1 %), anemia (4,2 %), sepsis neutropénica (3,0 %), infección de las vías urinarias (3,0 %), trombocitopenia (2,5%), neutropenia (2,1 %), celulitis (2,1 %), mareos (2,1 %) y disnea (2,1 %).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (≥30 %) con el tratamiento con azacitidina fueron reacciones gastrointestinales, incluyendo estreñimiento (41,9 %), náuseas (39,8 %) y diarrea (36,9 %), (generalmente de grado 1 o 2), trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración incluyendo pirexia (37,7 %; generalmente de grado 1 o 2) y reacciones hematológicas, incluyendo neutropenia febril (32,2 %) y neutropenia (30,1 %), (generalmente de grado 3 o 4).
La siguiente tabla contiene las reacciones adversas asociadas al tratamiento con la azacitidina, tanto en ensayos clínicos como en la poscomercialización Las frecuencias se definen como: Muy frecuente (≥1/10); Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10); Poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100); Raras (≥1/10.000 a <1/1.000); Muy raras (<1/10.000), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.
Infecciones e infestaciones:
Muy frecuente: Neumonia* (incluye bacteriana, vírica y micótica), nasofaringitis.
Frecuente: Sepsis (incluye bacteriana, vírica y micótica), sepsis neutropénica*, infección de las vías respiratorias (incluye vías respiratorias altas y bronquitis) infección de las vías urinarias, celulitis, diverticulitis, infección micótica oral, sinusitis, faringitis, rinitis, herpes simple, infección cutánea.
Frecuencia no conocida: Fascitis necrosante*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Muy frecuente: Neutropenia febril*, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia.
Frecuente: Insuficiencia medular, pancitopenia*.
Trastornos del sistema inmunológico:
Poco frecuente: Reacciones de hipersensibilidad.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Muy frecuente: Anorexia, pérdida del apetito, hipopotasemia.
Frecuente: Deshidratación.
Raro: Síndrome de lisis tumoral.
Trastornos psiquiátricos:
Muy frecuente: Insomnio.
Frecuente: Estado de confusión, ansiedad.
Trastornos del sistema nervioso:
Muy frecuente: Mareos, cefalea.
Frecuente: Hemorragia intracraneal, letargo, síncope, somnolencia.
Trastornos oculares:
Frecuente: Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival.
Trastornos cardíacos:
Frecuente: Derrame pericárdico.
Trastornos vasculares:
Frecuente: Hipertensión, hipotensión, hematoma, hipotensión ortostática.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Muy frecuente: Disnea, epistaxis.
Frecuente: Derrame pleural, disnea de esfuerzo, dolor faringolaríngeo.
Raro: Enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos gastrointestinales:
Muy frecuente: Diarrea, vómito, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal (incluye dolor abdominal superior y molestias abdominales).
Frecuente: Hemorragia gastrointestinal* (incluye hemorragia bucal, hemorragia hemorroidal, estomatitis, hemorragia gingival, dispepsia).
Trastornos hepatobiliares:
Poco frecuente: Insuficiencia hepática*, coma hepático progresivo.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Muy frecuente: Petequias, prurito (incluye prurito generalizado), exantema, equimosis.
Frecuente: Púrpura, alopecia, eritema, exantema macular.
Poco frecuente: Dermatosis neutrofílica febril aguda, pioderma gangrenoso.
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:
Muy frecuente: Artralgia, dolor musculoesquelético (incluye dolor de espalda, de huesos y de las extremidades).
Frecuente: Mialgia, espasmos musculares.
Trastornos renales y urinarios:
Frecuente: Insuficiencia renal*, hematuria, elevación de la creatinina sérica.
Poco frecuente: Acidosis tubular renal.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:
Muy frecuente: Fatiga, pirexia*, dolor de pecho, eritema y/o dolor en el sitio de inyección, reacción (no especificada) en el lugar de la inyección.
Frecuente: Equimosis, hematoma, induración, exantema, prurito, inflamación, decoloración, nódulo y hemorragia (en el lugar de la inyección), malestar, escalofríos, hemorragia en el lugar del catéter.
Raro: Necrosis en el sitio de inyección.
Exploraciones complementarias:
Muy frecuente: Disminución del peso.
*=rara vez se han notificado casos mortales.

Reacciones adversas hematológicas
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, asociadas al tratamiento con azacitidina, fueron hematológicas, e incluyen trombocitopenia, neutropenia y leucopenia, generalmente de grado 3 ó 4. Hay un mayor riesgo de que estas reacciones se produzcan en los dos primeros ciclos, después de los cuales se producen con menor frecuencia y los pacientes restablecen la función hematológica. La mayoría de las reacciones adversas hematológicas se controlan mediante la vigilancia rutinaria de los recuentos sanguíneos completos y retrasando la administración de azacitidina en el siguiente ciclo, antibióticos profilácticos y/o apoyo con factor de crecimiento (por ej. G-CSF) para la neutropenia, y transfusiones para la anemia o la trombocitopenia, según fuera necesario.

Infecciones
La mielosupresión puede llevar a neutropenia y a un aumento de riesgo de infección. En los pacientes que han recibido azacitidina se han notificado infecciones graves, como sepsis neutropénica y neumonía, algunas con desenlace mortal. Las infecciones pueden tratarse con el empleo de un anti infeccioso y refuerzo con factor del crecimiento (por ej. G-CSF) para la neutropenia.

Hemorragias
Puede producirse hemorragia en los pacientes que reciben azacitadina. Se han notificado reacciones adversas graves, como hemorragia digestiva y hemorragia intracraneal. Se debe vigilar la presencia de signos y síntomas de hemorragia en los pacientes, sobre todo en los que presentan trombocitopenia preexistente o relacionada con el tratamiento.

Hipersensibilidad
Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves en los pacientes que recibian azacitadina. En caso de reacción anafiláctica, el tratamiento con azacitidina debe suspenderse inmediatamente y debe iniciarse el tratamiento sintomático adecuado.

Reacciones adversas de la piel y del tejido subcutáneo
La mayoría de las reacciones adversas cutáneas y del tejido subcutáneo se relacionaron con el lugar de la inyección. La mayoría de las reacciones adversas se produjeron en los dos primeros ciclos del tratamiento y tendieron a disminuir en los ciclos posteriores. Las reacciones adversas del tejido subcutáneo, como exantema, inflamación y prurito en el lugar de la inyección, exantema, eritema y lesión cutánea pueden precisar el tratamiento con un medicamento concomitante, como antihistamínicos, corticoesteroides y medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs). Estas reacciones cutáneas se deben diferenciar de las infecciones en los tejidos blandos, que algunas veces ocurren en el lugar de la inyección. Se han notificado casos de infección en tejidos blandos, incluyendo celulitis y fascitis necrosante, que en raras ocasiones condujeron a la muerte, en pacientes tratados con azacitidina en el ámbito poscomercialización.

Reacciones adversas gastrointestinales
Las reacciones adversas gastrointestinales notificadas con mayor frecuencia, relacionadas con el tratamiento con azacitidina, incluyeron estreñimiento, diarrea, náuseas y vómitos. Estas reacciones adversas se trataron sintomáticamente con antieméticos para las náuseas y los vómitos, antidiarreicos para la diarrea, y laxantes y/o ablandadores de las heces para el estreñimiento.

Reacciones adversas renales
En pacientes tratados con azacitidina se notificaron anomalías renales que abarcaron desde la elevación de la creatinina sérica y hematuria hasta acidosis tubular renal, insuficiencia renal y muerte.

Reacciones adversas hepáticas
En pacientes con una gran carga tumoral por enfermedad metastásica se han notificado aparición de insuficiencia hepática, coma hepático progresivo y muerte durante el tratamiento con azacitidina.

Trastornos cardíacos
Los datos de ensayos clínicos mostraron un aumento estadísticamente significativo de los acontecimientos cardíacos en pacientes con LMA recién diagnosticada tratados con azacitidina. Además, se han reportado reacciones adversas con fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, paro cardiorrespiratorio y miocardiopatía congestiva.

Pacientes de edad avanzada
Se dispone de información limitada sobre la seguridad de azacitidina en pacientes ≥ 85 años .

Farmacovigilancia
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a informar cualquier evento adverso a la Unidad de Seguridad de Medicamentos de **BIOSIDUS S.A.U.** Constitución 4234 (C1254ABX) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina (54-11) 4909-8048. farmacovigilancia@biosidus.com.ar.

Sobredosificación
Solo se informó un caso de sobredosificación con azacitidina durante los estudios clínicos. Un paciente presentó diarrea, náuseas y vómitos luego de una dosis única intravenosa de aproximadamente 290 mg/m^2, casi cuatro veces la dosis recomendada. Los episodios no dejaron secuelas y se administró la dosis adecuada al día siguiente. En caso de sobredosificación, el paciente debe ser monitoreado con hemogramas adecuados y debe recibir tratamiento soporte según sea necesario. No se conoce un antídoto específico para sobredosificación con azacitidina.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros de toxicología: Hospital Ricardo Gutiérrez: (011) 4962.6666/2247 Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 Hospital General de Agudos J. A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655 Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555

Manipulación y eliminación
AMILIX® es un medicamento citotóxico y, al igual que otros compuestos potencialmente tóxicos, debe tenerse precaución al manipular y preparar suspensiones de azacitidina. Deben aplicarse los procedimientos para la manipulación y eliminación correctas de medicamentos contra el cáncer. Si la azacitidina reconstituida entra en contacto con la piel, la zona deberá lavarse inmediatamente y a fondo con agua y jabón. Si entra en contacto con membranas mucosas, debe lavarse a fondo con agua.

Uso
Frasco ampolla de uso único para administración subcutánea e intravenosa.

Conservación
Polvo liofilizado: conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C, protegido de la luz en su envase original.

Presentaciones
AMILIX®: Estuche con 1, 5, 10, 25, 50 o 100 viales, las últimas tres presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°57.655.
BIOSIDUS S.A.U. Constitución 4234 (C1254ABX) Buenos Aires, Argentina. Planta Ind.: Av. Los Quilmes 137, Bernal, Pcia. de Buenos Aires. Elaborado en Nazarre 3446, CABA; Argentina.
Director Técnico: Paula Olcese, Farmacéutica.

Fecha de última revisión: 11/07/2017 - Disp. N° 10062/17

BIOSIDUS

AMILIX®

AZACITIDINA 100 mg

Polvo liofilizado para inyectable
Industria Argentina - Venta Bajo Receta Archivada

- Lea todo el prospecto detenidamente antes de usar el medicamento.
- Conserve este prospecto. Es posible que tenga que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
- No lo recomiende a otras personas.

Contenido del prospecto:

1. Composición de AMILIX®
2. Qué es AMILIX® y para qué se utiliza
3. Antes de usar AMILIX®
4. Cómo usar AMILIX®
5. Posibles efectos adversos
6. Cómo conservar AMILIX®
7. Contenido del envase

1. COMPOSICIÓN DE AMILIX®
El principio activo es azacitidina. El otro componente es manitol (E421). Un vial contiene 100 mg de azacitidina.
Después de la reconstitución con 4 ml de agua para inyección, la suspensión reconstituida contiene 25 mg / ml de azacitidina.
Después de la reconstitución con 10 ml de agua para inyección, la solución reconstituida contiene 10 mg / ml de azacitidina.

2. QUÉ ES AMILIX® Y PARA QUÉ SE UTILIZA
AMILIX® contiene el principio activo azacitidina. Su acción consiste en prevenir el crecimiento de células cancerosas.
AMILIX® se utiliza en adultos, que no pueden recibir un trasplante de células madre para tratar:
- Síndromes mielodisplásicos de riesgo intermedio (2) y alto riesgo.
- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con 10 a 29 % de blastos medulares sin desórdenes mieloproliferativos.
- Leucemia mieloide aguda con 20 - 30% de blastos y displasia multi-linaje, según la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Cuando en la Leucemia Mieloide Aguda la médula ósea contiene más del 30% de células anormales.

Estas enfermedades afectan a la médula ósea y pueden causar problemas en la producción normal de células de la sangre.

Cómo actúa AMILIX®
AMILIX® actúa impidiendo el crecimiento de las células cancerosas. azacitidina se incorpora al material genético de las células (ácido ribonucleico [ARN] y ácido desoxirribonucleico [ADN]). Se cree que actúa alterando la forma en que las células activan o desactivan los genes al interferir en la producción de nuevo ARN y ADN. Se cree que estas acciones corrigen los problemas de maduración y crecimiento de las células sanguíneas sanas en la médula ósea que causan los trastornos mielodisplásicos, y que matan las células cancerosas en la leucemia.
Hable con su médico si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa AMILIX® o por qué este medicamento le fue recetado a usted.

3. ANTES DE USAR AMILIX®
No utilice Azacitidina
- Si es alérgico (hipersensible) a la azacitidina o al manitol.
- Si tiene cáncer de hígado avanzado.
- Si está amamantando.

Advertencias y precauciones
Tenga especial cuidado con azacitidina y consulte con su médico antes de usar esta medicina si usted tiene:
- Disminución del recuento de plaquetas, glóbulos rojos o blancos.
- Enfermedad renal.
- Enfermedad hepática.
- Enfermedad pulmonar y cardíaca
- Elevada carga tumoral
- Zonas de piel enrojecida, inflamada, con dolor y caliente al tacto seguido de fiebre, náuseas, diarrea, mareos, debilidad y malestar general. Esto podría corresponder a una enfermedad llamada fascitis necrotizante.

Si no está seguro de alguna de las circunstancias anteriores, consulte con su médico antes usar azacitidina.

Niños y adolescentes
Azacitidina no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

Análisis de sangre
Se le realizarán análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento con azacitidina y al inicio de cada período de tratamiento (llamado "ciclo"). Esto es para comprobar que tiene suficientes células sanguíneas y su hígado y los riñones están funcionando adecuadamente.

Uso de otros medicamentos
Por favor, informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta y hierbas medicinales. Esto se debe a que si bien no se ha demostrado, la azacitidina puede afectar la manera en que actúan otros medicamentos. Además, algunos medicamentos podrían afectar la forma en que azacitidina funciona.

Embarazo, lactancia y fertilidad
Embarazo: Usted no debe usar azacitidina durante el embarazo, ya que podría ser perjudicial para el bebé.
Use un método anticonceptivo eficaz durante y hasta tres meses después del tratamiento con azacitidina.
Informe a su médico inmediatamente si queda embarazada durante el tratamiento con azacitidina.
Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.
Lactancia: Usted no debe usar azacitidina si está amamantando. No se sabe si azacitidina pasa a la leche materna y por lo tanto no debe amamantar a su bebé durante el tratamiento.
Fertilidad: Los hombres no deben tener niños mientras reciben tratamiento con azacitidina. Use un método anticonceptivo eficaz durante y hasta tres meses después del tratamiento con azacitidina. Hable con su médico si desea conservar su esperma antes de comenzar el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas
No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunas personas pueden sentirse cansadas después de recibir azacitidina. Si esto le sucede, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas.

4. CÓMO USAR AMILIX®
- Antes de administrarle azacitidina, su médico le dará otro medicamento para prevenir las náuseas y vómitos al inicio de cada ciclo de tratamiento. La dosis habitual es de 75 mg/m^2 de superficie corporal.
- Su médico decidirá la dosis de azacitidina, dependiendo de su estado general, su altura y su peso.
- Su médico comprobará su progreso y puede cambiar su dosis si es necesario.
- Azacitidina se administra cada día durante una semana, seguido por un período de descanso de 3 semanas. Este "ciclo de tratamiento" se repetirá cada 4 semanas. Por lo general, debe recibir al menos 6 ciclos de tratamiento.
- Azacitidina se le administrará como una inyección debajo de la piel (vía subcutánea) por un médico. Puede administrarse bajo la piel en el muslo, el abdomen o el brazo (por encima del codo).

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

5. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
Al igual que todos los medicamentos, azacitidina puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Informe a su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos:
- Somnolencia, temblores, coloración amarilla de la piel (ictericia), hinchazón abdominal y facilidad para que salgan moretones (hematomas). Estos pueden ser síntomas de insuficiencia hepática y puede ser potencialmente mortal.
- Síntomas como la hinchazón de las piernas y los pies, dolor de espalda, aumento de la sed, pulso rápido, mareos y náuseas, vómitos o disminución del apetito y sentimientos de confusión, inquietud o fatiga. Estos pueden ser síntomas de la insuficiencia renal y puede ser potencialmente mortal.
- Fiebre. Esto puede ser debido a una infección como consecuencia de tener bajos niveles de glóbulos blancos en la sangre, y puede ser peligrosa para la vida.
- Dolor en el pecho o dificultad para respirar que puede acompañarse con fiebre. Esto puede ser debido a una infección del pulmón denominada "neumonía", y puede ser potencialmente mortal.
- Sangrado. Tal como la sangre en las heces, debido a una hemorragia en el estómago o el intestino, o sangrado en el interior de la cabeza. Estos pueden ser síntomas de tener niveles bajos de plaquetas en la sangre.
- Dificultad para respirar, hinchazón de los labios, picazón o erupción. Esto puede ser debido a una reacción alérgica (hipersensibilidad).

Los efectos adversos pueden ocurrir con ciertas frecuencias, que se definen de la siguiente manera:
Muy frecuentes: Afectan a más de 1 de cada 10 pacientes
Frecuentes: Afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes
Poco frecuentes: Afectan entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes
Raras: Afectan entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes
Muy raras: Afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes
Frecuencia no conocida: La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Los efectos adversos muy frecuentes son:
- Reducción del recuento de glóbulos rojos (anemia). Usted puede sentirse cansado y pálido.
- Reducción de glóbulos blancos. Esto puede estar acompañado de fiebre. Usted también tiene mayor probabilidad de contraer infecciones.
- Un conteo bajo de plaquetas (trombocitopenia). Usted es más propenso a las hemorragias y a los moretones (hematomas).
- El estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos.
- Neumonía.
- Dolor de pecho, falta de aliento.
- Cansancio (fatiga).
- Reacción en el lugar de inyección, como enrojecimiento, dolor o una reacción de la piel.
- Pérdida del apetito.
- Dolores articulares y musculares, incluyendo dolor de espalda, de huesos y brazos y piernas.
- Moretones.
- Erupción.
- Manchas rojas o moradas en la piel.
- Dolor en el abdomen (dolor abdominal).
- Picazón
- Fiebre.
- Molestias en la nariz y la garganta.
- Mareos.
- Dolor de cabeza.
- Problemas para conciliar el sueño (insomnio).
- Hemorragia nasal (epistaxis).
- Dolores musculares.
- Debilidad (astenia).
- Pérdida de peso.
- Concentraciones bajas de potasio en la sangre

Los efectos adversos frecuentes son
- Sangrados en el interior de la cabeza
- Infección de la sangre causada por bacterias, virus y/u hongos (sepsis). Esto se debe a bajos niveles de glóbulos blancos en la sangre.
- Bronquitis
- Infección urinaria
- Sensaciones de aterciopeladas y blanquecinas en la boca
- Dolor al tragar
- Aumento o disminución de la presión
- Disminución de la presión que produce mareos al ponerse de pie o sentarse (hipotensión ortostática).
- Insuficiencia de la médula ósea. Esto puede causar niveles bajos de glóbulos rojos y blancos y de las plaquetas.
- Dolor de estómago, ardor, pesadez después de comer
- Un tipo de anemia en la que se reducen los glóbulos rojos y blancos y las plaquetas.
- Una infección viral que causa lesiones de tipo herpes.
- Sangrado de las encías, sangrado en el estómago o el intestino, sangrado alrededor de su ano (hemorragia hemorroidal), sangrado en los ojos, sangrado debajo de la piel, o en la piel (hematoma).
- Sangre en la orina.
- Úlceras de la boca o la lengua.
- Cambios en la piel en el sitio de inyección. Estos incluyen la hinchazón, un bulto duro, moretones, sangrado dentro de la piel (hematoma), erupción cutánea, picor y cambios en el color de la piel.
- Enrojecimiento de la piel.
- Infección de la piel (celulitis).
- Infección de la nariz y la garganta, o dolor de garganta.
- Dolor en la nariz o los senos paranasales o secreción nasal (sinusitis).
- Presión arterial alta o baja (hipertensión o hipotensión).
- Quedarse sin aliento cuando se mueve.
- Dolor en la garganta y la laringe.
- Indigestión.
- Somnolencia (letargo).
- Sensación de malestar general.
- Dolores musculares.
- Ansiedad o problemas para dormir (insomnio).
- Sensación de confusión.
- Pérdida de cabello.
- Insuficiencia renal.
- Deshidratación.
- Desmayo.
- Enfermedad que afecta al intestino que puede producir fiebre, vómitos y dolor de estómago (diverticulitis).
- Líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural).
- Tiritera (escalofríos).
- Espasmos musculares.
- Erupción en la piel con picor (urticaria).
- Acumulación de líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico).

Los efectos adversos poco frecuentes son:
- Reacción alérgica (hipersensibilidad).
- Temblores.
- Insuficiencia hepática.
- Manchas de color ciruela, protuberantes y dolorosas en la piel con fiebre.
- Úlceras dolorosas en la piel (pioderma gangrenoso).

Los efectos adversos raros son:
- Tos seca.
- Inflamación indolora en las puntas de los dedos (dedos hipocráticos).
- El síndrome de lisis tumoral. Complicaciones metabólicas que pueden ocurrir durante el tratamiento del cáncer y, a veces incluso sin tratamiento. Estas complicaciones son causadas por los productos de degradación de las células cancerosas que mueren y pueden incluir los siguientes: cambios en la química sanguínea, niveles altos de potasio, fósforo, ácido úrico y niveles bajos de calcio en consecuencia, conduce a cambios en la función del riñón, latidos del corazón, convulsiones y algunas veces la muerte.

Los efectos adversos de frecuencia no conocida son:
Zonas de piel enrojecida, inflamada, con dolor y caliente al tacto; seguido de fiebre, náuseas, diarrea, mareos, debilidad y malestar general. Esto se conoce como fascitis necrotizante, que puede ser potencialmente mortal.

Comunicación de efectos adversos
Si alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a informar cualquier evento adverso a la Unidad de Seguridad de Medicamentos de **BIOSIDUS S.A.U.** Constitución 4234 (C1254ABX) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina (54-11) 4909-8048. farmacovigilancia@biosidus.com.ar
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.

6. COMO CONSERVAR AMILIX®
Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C, protegido de la luz en su envase original.

7. CONTENIDO DEL ENVASE
Estuches con 1, 5, 10, 25, 50 o 100 viales, las últimas tres presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ESTE MEDICAMENTO NO DEBE SER UTILIZADO DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

154085

BIOSIDUS