República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-1051-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 3 de Febrero de 2023

Referencia: EX-2021-29407831-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-29407831-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOSIDUS S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada AMILIX / AZACITIDINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, AZACITIDINA 100 mg; aprobado por Certificado N° 57.655.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97, Circular Nº 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA´S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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 Nº 1.490/92 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 BIOSIDUS S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada AMILIX / AZACITIDINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, AZACITIDINA 100 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo 1 vial: IF-2022-140358961-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 5 viales: IF-2022-140358878-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 10 viales: IF-2022-140358701-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 25 viales UHE: IF-2022-140358622-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 50 viales UHE: IF-2022-140358438-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 100 viales UHE: IF-2022-140358340-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario: IF-2022-140358224-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-140359048-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-140359166-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.655, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2021-29407831-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.02.03 17:06:51 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.03 17:06:57 -03:00

Rótulo del envase secundario

AMILIX®
AZACITIDINA 100 mg
Polvo Liofilizado para inyectable
Industria Argentina - Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA

Azacitidina	100 mg
Manitol	100 mg

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Presentación: 1 vial

LOTE N°

VENCIMIENTO:

CONSERVAR DESDE 15°C HASTA 30°C, PROTEGIDO DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO UNICAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICAS Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.
ANTE CUALQUIER DUDA, CONSULTE A SU MEDICO.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Comercializado por: **BIOSIDUS S.A.**
Constitución 4234, (C1254ABX) CABA– Argentina
Planta Ind.: Av. Los Quilmes 137, Bernal, Pcia. de Bs. As.
Elaborado en: Nazarre 3446, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Paula Olcese. Farmacéutica.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación Certificado Nº: 57.655

VERONICA GRIMOLDI
Co-directora Tecnica y
Apoderada legal
BIOSIDUS SA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2022-140358961-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 29 de Diciembre de 2022

Referencia: EX-2021-29407831- BIOSIDUS - rotulo 1 vial - Certificado N57.655.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.29 16:25:32 -03:00

Monica Schlapp
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.29 16:25:33 -03:00

Rótulo del envase secundario

AMILIX®
AZACITIDINA 100 mg
Polvo Liofilizado para inyectable
Industria Argentina - Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA

Azacitidina	100 mg
Manitol	100 mg

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Presentación: 5 viales

LOTE N°

VENCIMIENTO:

CONSERVAR DESDE 15°C HASTA 30°C, PROTEGIDO DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO UNICAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICAS Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.
ANTE CUALQUIER DUDA, CONSULTE A SU MEDICO.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Comercializado por: **BIOSIDUS S.A.**
Constitución 4234, (C1254ABX) CABA– Argentina
Planta Ind.: Av. Los Quilmes 137, Bernal, Pcia. de Bs. As.
Elaborado en: Nazarre 3446, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Paula Olcese. Farmacéutica.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación Certificado Nº: 57.655

VERONICA GRIMOLDI
Co-directora Tecnica y
Apoderada legal
BIOSIDUS SA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2022-140358878-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 29 de Diciembre de 2022

Referencia: EX-2021-29407831- BIOSIDUS - rotulo 5 viales - Certificado N57.655

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.29 16:25:23 -03:00

Monica Schlapp
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.29 16:25:24 -03:00

Rótulo del envase secundario

AMILIX®
AZACITIDINA 100 mg
Polvo Liofilizado para inyectable
Industria Argentina - Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA

Azacitidina	100 mg
Manitol	100 mg

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Presentación: 10 viales

LOTE N°

VENCIMIENTO:

CONSERVAR DESDE 15°C HASTA 30°C, PROTEGIDO DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO UNICAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICAS Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.
ANTE CUALQUIER DUDA, CONSULTE A SU MEDICO.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Comercializado por: **BIOSIDUS S.A.**
Constitución 4234, (C1254ABX) CABA– Argentina
Planta Ind.: Av. Los Quilmes 137, Bernal, Pcia. de Bs. As.
Elaborado en: Nazarre 3446, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Paula Olcese. Farmacéutica.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación Certificado Nº: 57.655

VERONICA GRIMOLDI
Co-directora Tecnica y
Apoderada legal
BIOSIDUS SA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2022-140358701-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 29 de Diciembre de 2022

Referencia: EX-2021-29407831- BIOSIDUS - rotulo 10 viales - Certificado N57.655.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.29 16:25:05 -03:00

Monica Schlapp
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.29 16:25:05 -03:00

Rótulo del envase secundario

AMILIX®
AZACITIDINA 100 mg
Polvo Liofilizado para inyectable
Industria Argentina - Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA

Azacitidina	100 mg
Manitol	100 mg

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Presentación: 25 viales (uso hospitalario exclusivo)

LOTE N°

VENCIMIENTO:

CONSERVAR DESDE 15°C HASTA 30°C, PROTEGIDO DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO UNICAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICAS Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.
ANTE CUALQUIER DUDA, CONSULTE A SU MEDICO.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Comercializado por: **BIOSIDUS S.A.**
Constitución 4234, (C1254ABX) CABA– Argentina
Planta Ind.: Av. Los Quilmes 137, Bernal, Pcia. de Bs. As.
Elaborado en: Nazarre 3446, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Paula Olcese. Farmacéutica.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación Certificado Nº: 57.655

VERONICA GRIMOLDI
Co-directora Tecnica y
Apoderada legal
BIOSIDUS SA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2022-140358622-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 29 de Diciembre de 2022

Referencia: EX-2021-29407831- BIOSIDUS - rotulo 25 viales UHE - Certificado N57.655.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.29 16:24:56 -03:00

Monica Schlapp
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.29 16:24:57 -03:00

Rótulo del envase secundario

AMILIX®
AZACITIDINA 100 mg
Polvo Liofilizado para inyectable
Industria Argentina - Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA

Azacitidina	100 mg
Manitol	100 mg

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Presentación: 50 viales (uso hospitalario exclusivo)

LOTE N°

VENCIMIENTO:

CONSERVAR DESDE 15°C HASTA 30°C, PROTEGIDO DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO UNICAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICAS Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.
ANTE CUALQUIER DUDA, CONSULTE A SU MEDICO.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Comercializado por: **BIOSIDUS S.A.**

Constitución 4234, (C1254ABX) CABA– Argentina

Planta Ind.: Av. Los Quilmes 137, Bernal, Pcia. de Bs. As.

Elaborado en: Nazarre 3446, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Paula Olcese. Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación Certificado Nº: 57.655

VERONICA GRIMOLDI
Co-directora Tecnica y
Apoderada legal
BIOSIDUS SA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2022-140358438-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 29 de Diciembre de 2022

Referencia: EX-2021-29407831- BIOSIDUS - rotulo 50 viales UHE - Certificado N57.655.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.29 16:24:37 -03:00

Monica Schlapp
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.29 16:24:38 -03:00

Rótulo del envase secundario

AMILIX®
AZACITIDINA 100 mg
Polvo Liofilizado para inyectable
Industria Argentina - Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA

Azacitidina	100 mg
Manitol	100 mg

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Presentación: 100 viales (uso hospitalario exclusivo)

LOTE N°

VENCIMIENTO:

CONSERVAR DESDE 15°C HASTA 30°C, PROTEGIDO DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO UNICAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICAS Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.
ANTE CUALQUIER DUDA, CONSULTE A SU MEDICO.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Comercializado por: **BIOSIDUS S.A.**
Constitución 4234, (C1254ABX) CABA– Argentina
Planta Ind.: Av. Los Quilmes 137, Bernal, Pcia. de Bs. As.
Elaborado en: Nazarre 3446, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Paula Olcese. Farmacéutica.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación Certificado Nº: 57.655

VERONICA GRIMOLDI
Co-directora Tecnica y
Apoderada legal
BIOSIDUS SA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2022-140358340-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 29 de Diciembre de 2022

Referencia: EX-2021-29407831- BIOSIDUS - rotulo 100 viales UHE - Certificado N57.655.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.29 16:24:28 -03:00

Monica Schlapp
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.29 16:24:29 -03:00

Rótulo del envase primario

AMILIX®

AZACITIDINA 100 mg

Polvo Liofilizado para inyectable

Cert. N° 57.655

Venta bajo receta archivada. Industria Argentina.

Conservar desde 15°C hasta 30°C, protegido de la luz en su envase original.

En lateral, espacio de codificado con los textos:

Lote N°: --- Vto.:---

VERONICA GRIMOLDI
Co-directora Tecnica y
Apoderada legal
BIOSIDUS SA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2022-140358224-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 29 de Diciembre de 2022

Referencia: EX-2021-29407831- BIOSIDUS - rotulo primario - Certificado N57.655

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.29 16:24:18 -03:00

Monica Schlapp
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.29 16:24:19 -03:00

AMILIX®

AZACITIDINA 100 mg

Polvo liofilizado para inyectables

Industria Argentina - Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla contiene:

Azacitidina 100 mg

Manitol 100 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antineoplásico

CÓDIGO ATC: L01BC07

INDICACIONES

AMILIX® 100 mg está indicado en adultos, que no son elegibles para el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, para tratar:

• Síndromes mielodisplásicos (MDS) de riesgo intermedio-II y alto riesgo, de acuerdo al Sistema IPSS (International Prognostic Scoring System).

• Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con 10 a 29 % de blastos medulares sin desórdenes mieloproliferativos.

• Leucemia mieloide aguda con 20 – 30 % de blastos y displasia multilinaje, según la Organización Mundial de la Salud (OMS).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Azacitidina es un nucleósido pirimidínico análogo de la citidina. Se cree que 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.

La concentración de azacitidina requerida para la inhibición máxima de la metilación del ADN in vitro no provoca supresión significativa de la síntesis del ADN. La hipometilación puede restaurar la función de los genes que son esenciales para la diferenciación y proliferación. Los efectos citotóxicos de la azacitidina provocan la muerte de las células en división rápida, incluyendo las células cancerosas que no responden a los mecanismos normales de control de la proliferación. Las células que no están proliferando son relativamente insensibles a la azacitidina.

VERONICA GRIMOLDI
Co-directora Tecnica y
Apoderada legal
BIOSIDUS SA

IF-2022-140359048-APN-DERM#ANMAT

FARMACOCINÉTICA

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).

Distribución: Después de la administración por vía intravenosa, el volumen de distribución fue en promedio 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.

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.

Poblaciones especiales:

No se han estudiado los efectos de la disfunción hepática, sexo, edad o raza sobre la farmacocinética de la azacitidina (Ver Contraindicaciones, Precauciones y Posología y forma de administración).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, el ABC y la Cmax de la azacitidina tras las administración de una dosis única de 75 mg/m2 aumentaron en un 11-21 %, un 15-27 % y un 41-66 %, respectivamente, en comparación con sujetos con una función renal normal. Sin embargo, la exposición se encontraba dentro del rango general de exposiciones observado en sujetos sin disfunción renal. Azacitidina puede administrarse a pacientes con insuficiencia renal sin la necesidad de realizar un ajuste de la dosis inicial, aunque debe monitorearse la toxicidad renal en estos pacientes, dado que azacitidina y sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón (ver Posología y forma de administración, Precauciones).

Farmacogenómica: No se ha investigado formalmente el efecto de los polimorfismos conocidos de la citidina deaminasa sobre el metabolismo de la azacitidina.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Primer ciclo de tratamiento: La dosis inicial recomendada para el primer ciclo de tratamiento, para todos los pacientes independientemente de los valores hematológicos

VERONICA GRIMOLDI
Co-directora Técnica y
Apoderada legal
BIOSIDUS SA

iniciales, es de 75 mg/m2 por día, administrados por vía subcutánea o intravenosa, durante 7 días. Los pacientes deberán recibir medicación previa para prevenir náuseas y vómitos.

Ciclos de tratamiento subsiguientes: Los ciclos deben repetirse cada 4 semanas. La dosis podrá incrementarse a 100 mg/m2 si no se observan efectos beneficiosos luego de 2 ciclos de tratamiento y si no han producido efectos tóxicos distintos de náuseas y vómitos. Se recomienda que los pacientes reciban como mínimo entre 4 y 6 ciclos de tratamiento. Sin embargo, las respuestas completas o parciales pueden requerir ciclos adicionales de tratamiento. El tratamiento se puede continuar siempre que el paciente se siga beneficiando.

Deberán monitorearse la respuesta hematológica y la toxicidad renal del paciente (Ver Precauciones), y si es necesario retrasar o reducir la dosis según se describe a continuación.

Ajuste de la dosis teniendo en cuenta los valores hematológicos de laboratorio: En pacientes con valores leucocitarios basales (al inicio del tratamiento) ≥ 3,0 x 109/l, recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1,5 x 109/l, y plaquetarios ≥ 75,0 x 109/l, se deberá ajustar la dosis de la siguiente manera, en función de las cifras de recuento más baja (nadir) para cualquier ciclo dado.

Recuentos nadir		% de dosis en el ciclo siguiente
Recuento absoluto de neutrófilos (x109/l)	Plaquetas (x109/l)	
< 0,5	< 25,0	50 %
0,5 – 1,5	25,0 – 50,0	67 %
> 1,5	> 50,0	100 %

En pacientes con valores basales de recuento leucocitario < 3,0 x 109/l, recuento absoluto de neutrófilos < 1,5 x 109/l, o recuento plaquetario < 75,0 x 109/l, se deberá ajustar la dosis de acuerdo con los valores más bajos (nadir) y la celularidad en una biopsia de médula ósea al momento del nadir, según se indica a continuación, excepto cuando exista una marcada mejoría en la diferenciación (el porcentaje de granulocitos maduros es mayor y el recuento absoluto de neutrófilos es mayor que al inicio de dicho curso de tratamiento) en el ciclo siguiente, en cuyo caso se deberá continuar con la dosis de tratamiento actual.

% de disminución de nadir leucocitario o plaquetario en relación con los valores basales	Celularidad en la biopsia de médula ósea al momento del nadir (%)		
	30-60	15-30	< 15
	% Dosis en el ciclo siguiente		
50 – 75	100	50	33
> 75	75	50	33

VERONICA GRIMOLDI
Co-directora Tecnica y
Apoderada legal
BIOSIDUS SA

Si se observan los valores bajos, el cuadro anterior, el siguiente ciclo de tratamiento deberá administrarse a los 28 días del inicio precedente, siempre que el recuento leucocitario y plaquetario sea > 25 % por encima de los valores del nadir y en aumento. Si llegado el día 28 no se observa un incremento > 25 % por encima de las cifras mínimas, se deben realizar nuevos recuentos cada 7 días. Si no se observa un aumento > 25 % hacia el día 42, el paciente deberá ser tratado con el 50 % de la dosis programada.

Ajuste de la dosis teniendo en cuenta la función renal y los electrolitos séricos: En caso de reducciones inexplicadas en los niveles de bicarbonato sérico a valores inferiores a 20 mEq/l, deberá reducirse la dosis un 50 % en el ciclo siguiente. Del mismo modo, si se producen aumentos inexplicados en el nitrógeno ureico en sangre o de la creatinina sérica, deberá postergarse el ciclo siguiente hasta alcanzar la normalización de los valores o los valores basales, y deberá reducirse la dosis el 50 % en el siguiente ciclo de tratamiento (Ver Precauciones).

Administración en pacientes en edad avanzada: Se sabe que la azacitidina y sus metabolitos se excretan en gran medida por los riñones y el riesgo de que se produzca 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 (Ver Precauciones).

Preparación para administración subcutánea: AMILIX® 100 mg se debe reconstituir en condiciones asépticas con 4 ml de agua para inyectable 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 a 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 las palmas de las manos hasta lograr una suspensión uniforme de aspecto turbio. La suspensión de AMILIX® 100 mg se administra por vía subcutánea. 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.

Estabilidad de la suspensión:

Una vez reconstituido para administración subcutánea, AMILIX® 100 mg 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® 100 mg 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 azacitidina 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® 100 mg 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® 100 mg 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 AMILIX® 100 mg y por lo tanto deben evitarse.

Administración intravenosa: AMILIX® 100 mg 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® 100 mg 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

• Azacitidina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la azacitidina o al manitol.

• Está contraindicada en pacientes con tumores hepáticos malignos en estadio avanzado (Ver Precauciones)

• Lactancia.

ADVERTENCIAS

Embarazo: Efectos teratogénicos: embarazo categoría D.

VERONICA GRIMOLDI
Co-directora Tecnica y
Apoderada legal
BIOSIDUS SA

Azacitidina puede causar daños fetales si se administra a una mujer embarazada. La azacitidina provocó efectos teratogénicos en animales. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con azacitidina.

Las parejas de los pacientes varones que reciben AMILIX® 100 mg no deben quedar embarazadas.

No hay estudios adecuados y bien controlados con AMILIX® 100 mg en mujeres embarazadas. Por lo tanto, la azacitidina no debe utilizarse durante el embarazo (sobre todo, durante el primer trimestre), a menos que los beneficios del tratamiento superen a los riesgos potenciales. Si se utiliza la droga durante el embarazo, o si se detecta el embarazo durante la administración de la droga, se deberá informar a la paciente del potencial daño al feto.

Los pacientes deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante y hasta 3 meses después del tratamiento con AMILIX® 100 mg.

Durante el tratamiento con AMILIX® 100 mg se deberá alertar a las mujeres en edad fértil que deben evitar el embarazo.

Administración en varones

Se debe advertir a los pacientes hombres, que no engendren niños mientras estén recibiendo tratamiento con azacitidina y durante los tres meses posteriores a la interrupción del mismo. (Ver Precauciones: Carcinogénesis, Mutagénesis, disminución de la fertilidad en relación con los efectos de la exposición a la azacitidina en la fertilidad masculina y la viabilidad del feto). Los varones deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante y hasta 3 meses después del tratamiento con AMILIX® 100 mg. Antes de iniciar el tratamiento, puede aconsejarse a los pacientes varones que se asesoren sobre la conservación de esperma.

Lactancia

Se desconoce si la azacitidina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los niños lactantes, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con azacitidina.

PRECAUCIONES

Toxicidad hematológica

El tratamiento con azacitidina está asociado con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se deberán realizar hemogramas completos según sea necesario para monitorear la respuesta y toxicidad, como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento. Luego de la administración de la dosis recomendada para el primer ciclo, deberá reducirse o postergarse la dosis de los ciclos subsiguientes teniendo en cuenta la respuesta hematológica o los valores del nadir (los valores más bajos) obtenidos de acuerdo a los descrito en Posología y forma de administración. Se debe advertir a los pacientes que se contacten inmediatamente si tienen fiebre, o si presentan signos y síntomas de hemorragia.

Insuficiencia hepática grave preexistente

VERONICA GRIMOLDI
Co-directora Tecnica y
Apoderada legal

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de azacitidina en pacientes con SMD y deterioro de la función hepática.

La azacitidina es potencialmente hepatotóxica en pacientes con insuficiencia hepática grave preexistente, por lo que deberá tener precaución en pacientes con enfermedades hepáticas. Durante el tratamiento con azacitidina, se han comunicado casos raros de coma hepático progresivo y muerte en pacientes con carga 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 (Ver Contraindicaciones).

Insuficiencia renal

Los pacientes con daño renal deben ser monitoreados estrechamente ya que la azacitidina y sus metabolitos son eliminados principalmente por vía renal. Se han comunicado casos raros de alteraciones renales, que variaban desde una elevación de las concentraciones séricas de creatinina hasta insuficiencia renal y muerte, en pacientes tratados con azacitidina intravenosa en combinación con otros agentes quimioterapéuticos para enfermedades distintas a los SMD. También se han notificado casos de pacientes con LMC tratados con azacitidina y etopósido que desarrollaron acidosis tubular renal.

Por lo tanto, se deben monitorear los niveles de bicarbonato, creatinina y nitrógeno ureico en sangre en pacientes en tratamiento con AMILIX®, especialmente en quienes tengan una insuficiencia renal preexistente. Los pacientes deben informar a sus médicos si presentan oliguria o anuria.

Análisis de laboratorio

Antes de iniciar el tratamiento con AMILIX® y antes de cada ciclo de tratamiento, deben realizarse pruebas de función hepática, y determinar los niveles de creatinina sérica y bicarbonato sérico. También deben realizarse hemogramas completos para vigilar la respuesta terapéutica y la toxicidad.

Enfermedad pulmonar y cardíaca

De acuerdo a datos recientes de estudios clínicos, pacientes con historial de enfermedad cardíaca y pulmonar mostraron un aumento significativo en la incidencia de eventos cardíacos con la administración de azacitidina por lo que se recomienda precaución y una evaluación cardiovascular cuidadosa durante la administración de azacitidina.

Fascitis necrotizante

Se han notificado casos de fascitis necrotizante, incluyendo casos fatales, en pacientes tratados con azacitidina. En caso de desarrollar una fascitis necrotizante, el tratamiento con AMILIX® debe suspenderse e iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado.

Síndrome de lisis tumoral

Debido a la acción de la azacitidina pueden ocurrir complicaciones por síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con una alta carga tumoral previa al tratamiento. Estos pacientes se deben controlar minuciosamente y se deben tomar 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.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes que pueden sufrir reacciones adversas, como fatiga, durante el tratamiento. Por lo tanto, debe recomendarse precaución al conducir un vehículo o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas descriptas con mayor frecuencia con el tratamiento con azacitidina fueron reacciones hematológicas, incluyendo trombocitopenia, neutropenia y leucopenia (generalmente de grado 3 ó 4), reacciones gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos (generalmente de grado 1 ó 2), o reacciones en el lugar de la inyección (generalmente de grado 1 ó 2).

A continuación se detallan las reacciones adversas (clasificadas por órganos y/o sistemas) asociadas al tratamiento con la azacitidina. Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes (≥ 1/10); Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); Poco Frecuentes (≥ 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. Las reacciones adversas se enumeran en la tabla siguiente según la mayor frecuencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

Tabla. Reacciones adversas medicamentosas notificadas en pacientes con SMD o LMA tratados con azacitidina en los ensayos clínicos y experiencia post-comercialización.

Sistema de Clasificación de Órganos	
Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Neumonía* (incluye bacteriana, vírica y micótica), nasofaringitis.

VERONICA GRIMOLDI
Co-directora Tecnica y
Apoderada legal
BIOSIDUS S.A.

Frecuentes Sepsis* (incluye bacteriana, vírica y micótica), Sepsis neutropénica*, infección de las vías respiratorias (incluye las 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 necrotizante*.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes Neutropenia febril*, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia.

Frecuentes Pancitopenia*, insuficiencia medular.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes Reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes Anorexia, pérdida de apetito, hipopotasemia.

Frecuentes Deshidratación.

Raras Síndrome de lisis tumoral.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes Insomnio.

Frecuentes Estado de confusión, ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes Mareos, cefalea.

Frecuentes Hemorragia intracraneal*, síncope, somnolencia, letargo.

Trastornos oculares

Frecuentes Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival.

Trastornos cardiacos

Frecuentes Derrame pericárdico.

Poco frecuentes Pericarditis.

Trastornos vasculares

Frecuentes Hipotensión*, hipertensión, hipotensión ortostática, hematoma.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes Disnea, epistaxis.

Frecuentes Derrame pleural, disnea de esfuerzo, dolor faringolaríngeo.

Raras Enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos gastrointestinales

VERONICA GRIMOLDI
Co-directora Tecnica y
Apoderada legal
BIOSIDUS SA

Muy frecuentes Diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal (incluye dolor abdominal superior y molestias abdominales).

Frecuentes Hemorragia gastrointestinal* (incluye hemorragia bucal), hemorragia hemorroidal, estomatitis, hemorragia gingival, dispepsia.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes Insuficiencia hepática*, coma hepático progresivo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes Petequias, prurito (incluye prurito generalizado), exantema, equimosis.

Frecuentes Púrpura, alopecia, urticaria, eritema, exantema macular.

Poco frecuentes Dermatosis neutrofílica febril aguda, pioderma gangrenoso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes Artralgia, dolor musculoesquelético (incluye dolor de espalda, de huesos y de las extremidades).

Frecuentes Espasmos musculares, mialgia.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes Insuficiencia renal*, hematuria, elevación de la creatinina sérica.

Poco frecuentes Acidosis tubular renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes Pirexia*, fatiga, astenia, dolor torácico, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, reacción (no especificada) en el lugar de la inyección.

Frecuentes Equimosis, hematoma, induración, exantema, prurito, inflamación, decoloración, nódulo y hemorragia (en el lugar de la inyección), malestar, escalofríos, hemorragia en el lugar del catéter.

Raras Necrosis en el lugar de inyección (en el lugar de la inyección).

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes Disminución del peso.

*=rara vez se han notificado casos mortales.

VERONICA GRIMOLDI
Co-directora Tecnica y
Apoderada legal
BIOSIDUS SA

Reacciones adversas hematológicas: Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia asociadas al tratamiento con azacitidina fueron hematológicas; que incluyen anemia, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril 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. Las mayorías 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 soporte con factores 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 soporte con factores de crecimiento (por ej. G- CSF) para la neutropenia.

Hemorragias: Puede producirse hemorragia en los pacientes que reciben azacitidina. 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 recibían azacitidina. 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 requerir el tratamiento con un medicamento concomitante, como antihistamínicos, corticoesteroides y medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES). Las reacciones cutáneas deben ser diferenciadas de las infecciones de los tejidos blandos, que también pueden ocurrir en el sitio de inyección. Se han reportado casos de infección de tejidos blandos como celulitis y fascitis necrotizante, que en raras ocasiones fueron fatales, en pacientes tratados con azacitidina luego de su comercialización.

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 pueden tratarse sintomáticamente con antieméticos, antidiarreicos y laxantes o ablandadores de las heces.

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: Se han reportado reacciones adversas con fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, paro cardiorrespiratorio y miocardiopatía congestiva. En un ensayo clínico que incluyó pacientes con antecedentes cardiovasculares, se demostró un aumento estadísticamente significativo en los eventos cardíacos en pacientes con LMA recién diagnosticada, tratados con azacitidina.

Pacientes de edad avanzada: la información sobre la seguridad del tratamiento con azacitidina en pacientes ≥ 85 años es limitada.

SOBREDOSIS:

Sólo 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/m2, 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 de soporte según sea necesario. No se conoce un antídoto específico para la sobredosificación con azacitidina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
- Optativamente otros centros de intoxicaciones.

MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN:

AMILIX® 100 mg es un medicamento citotóxico y, al igual que con 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.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO: Conservar y almacenar a temperatura ambiente entre 15 y 30 ºC, protegido de la luz, en su envase original.

PRESENTACIONES:

AMILIX® 100 mg: Estuche conteniendo 1 frasco-ampolla.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

VERONICA GRIMOLDI
Co-directora Tecnica y
Apoderada legal
BIOSIDUS SA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación (ANMAT).

Certificado N° 57.655

Biosidus S.A.

Constitución 4234 (C1254ABX) C.A.B.A., Argentina

Directora Técnica: Paula Olcese, Farmacéutica.

Elaborado en: Nazarre 3446, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de la última revisión: Agosto 2020.

VERONICA GRIMOLDI
Co-directora Tecnica y
Apoderada legal
BIOSIDUS SA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2022-140359048-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 29 de Diciembre de 2022

Referencia: EX-2021-29407831- BIOSIDUS - prospectos - Certificado N57.655

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.29 16:25:41 -03:00

Monica Schlapp
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.29 16:25:41 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

AMILIX®

AZACITIDINA 100 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Industria Argentina -Venta Bajo Receta Archivada

• Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, o cada vez que renueve su receta. Puede haber información nueva (o alguna puede haber cambiado).
• Conserve este prospecto. Es posible que tenga que volver a leerlo.
• Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
• Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.
• 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. **¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre AMILIX®?**
2. **¿Qué es y para qué se utiliza AMILIX®?**
3. **¿Qué debo saber antes de utilizar AMILIX® y durante el tratamiento?**
4. **¿Cómo se utiliza AMILIX®?**
5. **¿Qué efectos adversos puede tener AMILIX®?**
6. **¿Cómo debo conservar AMILIX®?**
7. **Más información**

1. ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre AMILIX® 100 mg?

Afección de la médula ósea

AMILIX® 100 mg puede afectar a las células sanas de la médula ósea y la producción normal de las células de la sangre. Esto puede causar anemia (por falta de glóbulos rojos), infecciones que pueden ser muy graves (por falta de glóbulos blancos), y sangrados (por

VERONICA GRIMOLDI
Co-directora Tecnica y
Apoderada legal
BIOSIDUS SA

falta de plaquetas en sangre). Su médico controlará frecuentemente que la cantidad de las células de la sangre sea la adecuada, y en ocasiones puede prescribirle medicación para recuperarlas rápidamente. Si presenta fiebre, comuníquese con su médico ya que puede ser signo de una infección.

Insuficiencia renal

AMILIX® 100 mg puede dañar los riñones. Avise a su médico si tiene problemas renales, ya que podría requerir controles más frecuentes. Algunos síntomas de problemas renales son hinchazón de las piernas y los pies, orinar poco o nada, pérdida del apetito y fatiga.

Insuficiencia hepática

Se han comunicado casos fatales de falla hepática en pacientes que recibían azacitidina y tenían una enfermedad severa o un tumor de hígado. Los síntomas de falla del hígado incluyen somnolencia, temblores, ictericia (color amarillo en la piel y la parte blanca de los ojos) y moretones. Si tiene problemas del hígado o presenta alguno de estos síntomas durante el tratamiento con AMILIX® 100 mg, informe a su médico.

Trastornos cardíacos

Los pacientes que tienen antecedentes de enfermedades del corazón o infarto de miocardio tienen mayor riesgo de sufrir nuevos problemas del corazón con el tratamiento con AMILIX® 100 mg. Comunique a su médico si tuvo infartos u otros problemas del corazón, ya que puede que AMILIX® 100 mg no sea un tratamiento adecuado para usted. Su médico puede pedirle un control cardiológico antes de iniciar el tratamiento.

Embarazo y lactancia

AMILIX® 100 mg no debe usarse durante el embarazo, ya que puede ser perjudicial para el feto.

Tanto hombres como mujeres deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante y hasta 3 meses después del tratamiento con AMILIX® 100 mg.

Los hombres no deben concebir niños mientras reciben tratamiento con AMILIX® 100 mg. Si usted es hombre, hable con su médico si desea conservar su esperma antes de comenzar el tratamiento.

Si usted o su pareja queda embarazada durante el tratamiento con AMILIX® 100 mg, dígale a su médico inmediatamente.

VERONICA GRIMOLDI
Co-directora Tecnica y
Apoderada legal
GLORIUS SA

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de usar este medicamento.

No debe usar AMILIX® 100 mg si está amamantando. No se sabe si AMILIX® 100 mg pasa a la leche materna y puede causar daño a su bebé, por lo tanto, no debe amamantar durante el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas
Algunas personas pueden sentirse cansadas después de recibir AMILIX® 100 mg. Si esto le sucede, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas.

2. ¿Qué es y para qué se utiliza AMILIX® 100mg?

AMILIX® 100 mg contiene el principio activo “azacitidina”. Su acción consiste en prevenir el crecimiento de células cancerosas.

AMILIX® 100 mg se utiliza en adultos, que no pueden recibir un trasplante de células madre, para tratar:
- Síndromes mielodisplásicos (SMD) de mayor riesgo.
- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).
- Leucemia mieloide aguda (LMA).

En estas enfermedades las células cancerosas afectan la médula ósea que fabrica las células de la sangre, causando alteraciones en la producción de los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y las plaquetas.

¿Cómo actúa AMILIX® 100 mg?
La azacitidina se une al material genético de las células (el ácido ribonucleico – ARN- y el ácido desoxirribonucleico – ADN), e interfiere en la producción del mismo. Se cree que esta acción activa o desactiva ciertos genes que matan a las células cancerosas en la leucemia, y que corrigen los problemas de maduración y crecimiento de las células sanguíneas sanas en la médula ósea que causan los síndromes mielodisplásicos.

VERONICA GRIMOLDI
Co-directora Técnica y
Apoderada legal
BIOSIDUS SA

Hable con su médico si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa AMILIX® 100 mg o por qué este medicamento le ha sido recetado a usted.

3. ¿Qué debo saber antes de utilizar AMILIX® 100 mg y durante el tratamiento?

¿Quiénes no deben usar AMILIX® 100 mg y qué debo informar a mi médico antes de tomarlo?

No utilice AMILIX® 100 mg si:

- Es alérgico (hipersensible) a la azacitidina o a cualquiera de los demás componentes de este producto.
- Tiene cáncer de hígado avanzado.
- Está amamantando.

AMILIX® 100 mg no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

Antes de empezar el tratamiento con AMILIX® 100 mg, mencione a su médico si usted tiene:

- Disminución de la cantidad de plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos.
- Enfermedad de los riñones.
- Enfermedad del hígado.
- Algún antecedente de enfermedad del corazón o un infarto de miocardio, o si tiene problemas de los pulmones.
- Si está embarazada o usted o su pareja desea quedar embarazada.

Si no está seguro de alguna de las circunstancias anteriores, consulte con su médico antes de usar AMILIX® 100 mg.

Se le realizarán análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento con AMILIX® 100 mg 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.

¿Puedo usar AMILIX® 100 mg con otros medicamentos?

VERONICA GRIMOLDI
Co directora Técnica y
Apoderada legal
BIOSIDUS SA

Por favor, informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta o hierbas medicinales. Esto se debe a que AMILIX® 100 mg puede afectar la manera en que actúan otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar la forma en que AMILIX® 100 mg funciona.

4. ¿Cómo se utiliza AMILIX®?

Las vías de administración de este producto son subcutánea o intravenosa.
AMILIX® 100 mg se le dará a usted como una inyección bajo la piel (vía subcutánea) por un médico. Puede administrarse bajo la piel en el muslo, el abdomen o el brazo.
También puede administrarse por vena (vía intravenosa), para la cual le colocarán un suero durante aproximadamente 1 hora.
Su médico decidirá la dosis de AMILIX® 100 mg, dependiendo de su estado general, la altura y el peso. También comprobará su progreso y puede cambiar su dosis si es necesario.
AMILIX® 100 mg 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.

Su médico le dará otro medicamento para prevenir las náuseas y vómitos al inicio de cada ciclo de tratamiento, antes de administrarle AMILIX® 100 mg.

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

5. ¿Qué efectos adversos puede tener AMILIX®?

Al igual que todos los medicamentos, AMILIX® 100 mg puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Dígale a su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos secundarios:

• ***Somnolencia, temblores, ictericia (color amarillo en la piel y la parte blanca de los ojos), hinchazón abdominal y moretones.*** 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, orinar muy poco o nada, aumento de la sed, pulso rápido, mareos y náuseas, vómitos o***

VERONICA GRIMOLDI
Directora Técnica y
Apoderada legal
BIOSIDUS SA

disminución del apetito y sentimientos de confusión, desasosiego o fatiga. Estos pueden ser síntomas de la insuficiencia renal y pueden ser mortales.

• ***Fiebre.*** Esto puede ser debido a una infección como consecuencia de tener bajos niveles de glóbulos blancos de la sangre, y puede ser peligroso.

• ***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 presencia de sangre en las heces, debido a una hemorragia en el estómago o el intestino. Estos sangrados sugieren que tiene pocas plaquetas en la sangre.

• ***Dificultad para respirar, hinchazón de los labios, picazón o erupción***. Esto puede ser debido a una reacción alérgica (hipersensibilidad).

Otros efectos adversos incluyen:

Los ***efectos adversos muy frecuentes*** (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes) son:

• Reducción del recuento de glóbulos rojos (anemia). Puede sentirse cansado y pálido.

• Reducción de glóbulos blancos. Esto puede estar acompañado por fiebre. Usted también tiene mayor probabilidad de contraer infecciones.

• Un conteo bajo de plaquetas (trombocitopenia). Usted es más propenso a las hemorragias y los moretones.

• Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos.

• Neumonía.

• Dolor de pecho, dificultad para respirar.

• Cansancio (fatiga).

• Reacción en el lugar de inyección, como enrojecimiento, dolor o una reacción de la piel.

• Pérdida del apetito.

• Dolores articulares.

• Moretones.

• Erupción en la piel.

• Manchas rojas o moradas en la piel.

• Dolor en el abdomen (dolor abdominal).

• Picazón.

• Fiebre.

• Molestias en la nariz y la garganta.

VERONICA GRIMOLDI
Co-directora Tecnica y
Apoderada legal
BIOSIDUS SA

• Mareos.
• Dolor de cabeza.
• Problemas para conciliar el sueño (insomnio).
• Hemorragia nasal (epistaxis).
• Dolores musculares.
• Debilidad (astenia).
• Pérdida de peso.
• Bajos niveles de potasio en la sangre.

Los ***efectos secundarios frecuentes*** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) son:
• Sangrado dentro de la cabeza.
• Infección de la sangre causada por bacterias (sepsis). Esto puede ser debido a los bajos niveles de glóbulos blancos en la sangre.
• Insuficiencia de la médula ósea. Esto puede causar niveles bajos de glóbulos rojos y blancos y de las plaquetas.
• Un tipo de anemia en la que se reducen los glóbulos rojos y blancos y las plaquetas.
• Infección en la orina.
• Infección viral que causa el herpes labial (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 hinchazón, un bulto duro, moretones, sangrado dentro de la piel (hematoma), erupción cutánea, picazón y cambios en el color de la piel.
• Enrojecimiento de la piel.
• Infección de la piel (celulitis).
• Infección de la nariz y la garganta, y 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.

VERONICA GRIMOLDI
Co-directora Tecnica y
Apoderada legal
BIOSIDUS SA

• Somnolencia.
• Sensación de malestar general.
• Ansiedad.
• Sensación de confusión.
• Pérdida de pelo.
• Insuficiencia renal.
• Deshidratación.
• Infección por hongos en la boca: como una capa blanca que cubre la lengua, el interior de las mejillas y, a veces, el paladar, las encías y las amígdalas.
• Desmayo.
• Disminución de la tensión arterial al ponerse de pie (hipotensión ortostática) que produce mareos al ponerse de pie o sentarse.
• Sangrado debido a la vía de un catéter.
• Diverticulitis: una enfermedad que afecta al intestino que puede producir fiebre, vómitos y dolor abdominal.
• Líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural).
• Tiritar (escalofríos).
• Espasmos musculares.
• Erupción en la piel con picazón (urticaria).
• Acumulación de líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico).

Efectos adversos poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes):
• Reacción alérgica (hipersensibilidad).
• Temblores
• Insuficiencia hepática.
• Manchas dolorosas, grandes y abultadas, de color ciruela en la piel y fiebre.
• Úlceras dolorosas en la piel (pioderma gangrenoso).
• Inflamación del revestimiento que rodea el corazón (pericarditis).

Los ***efectos adversos raros*** (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes):
• Tos seca.
• Inflamación indolora en las puntas de los dedos (dedos en palillo de tambor).
• Síndrome de lisis tumoral. Complicaciones metabólicas que pueden ocurrir durante el tratamiento del cáncer y, a veces incluso sin tratamiento. Estas complicaciones son

VERONICA GRIMOLDI
Directora Tecnica y
Apoderada legal
BIOSIDUS SA

causadas por los productos 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 que en consecuencia, conducen a cambios en la función del riñón, latidos anormales del corazón, convulsiones y, algunas veces, la muerte.

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

- Infección de las capas profundas de la piel, que se extiende con rapidez dañando la piel y el tejido, lo que puede ser potencialmente mortal (fascitis necrosante).

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.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede contactarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio Biosidus, comunicándose al 0800-666-2527 (Programa de Atención para Pacientes) o al e-mail farmacovigilancia@biosidus.com.ar .

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

6. ¿Cómo debo conservar AMILIX® 100 mg?

Conservar y almacenar a temperatura ambiente entre 15 y 30 ºC, protegido de la luz en su envase original.

No utilice AMILIX® 100 mg después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase. La fecha de caducidad es el último día de ese mes.

Su médico o farmacéutico se encarga de almacenar AMILIX® 100 mg. Ellos también son responsables de la eliminación de cualquier AMILIX® 100 mg no utilizado correctamente.

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

7. Más información.

Composición de AMILIX® 100 mg

VERONICA GRIMOLDI
Apoderada legal
BIOSIDUS SA

El principio activo es la azacitidina. El otro componente es manitol (E421). 1 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.

Presentación: Estuche conteniendo 1 frasco-ampolla.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este folleto resume la información más importante de AMILIX® 100 mg, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación (ANMAT).
Certificado N° 57.655

Biosidus S.A., Constitución 4234 (C1254ABX) C.A.B.A., Argentina.
Directora Técnica: Paula Olcese, Farmacéutica.
Elaborado en: Nazarre 3446 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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 ó llame a ANMAT Responde 0800-333-1234.

Fecha de la última revisión: Agosto 2020.

VERONICA GRIMOLDI
Co-directora Tecnica y
Apoderada legal
BIOSIDUS SA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2022-140359166-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 29 de Diciembre de 2022

Referencia: EX-2021-29407831- BIOSIDUS - inf paciente - Certificado N57.655

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.29 16:25:51 -03:00

Monica Schlapp
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.29 16:25:51 -03:00