República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-5595-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 29 de Julio de 2021

Referencia: EX-2021-32511474-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-32511474-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CELNOVA ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada AZANOVA / AZACITIDINA Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, AZACITIDINA 100 mg; aprobado por Certificado N° 58.143.

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 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 CELNOVA ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada AZANOVA / AZACITIDINA Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA

INYECTABLE, AZACITIDINA 100 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo primario: IF-2021-56739331-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario: IF-2021-56739019-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-56739538-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-56739635-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 58.143, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-32511474-APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.07.29 23:40:35 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: 2021.07.29 23:40:38 -03:00

PROYECTO DE ETIQUETA

AZANOVA
AZACITIDINA
100 mg
Polvo liofilizado para inyectables
Para administración subcutánea e intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada Industria Argentina

Cada vial contiene:

Azacitidina	100 mg
Manitol	100 mg

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar entre 15°C y 30°C, en su estuche original, protegido de la luz.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°
Dirección Técnica: Farm. Anabela M. Martínez

ELABORADO EN: Palpa 2862 – C.A.B.A. – Argentina.

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.
Administración: Pte. J. E. Uriburu 153 – C1027AAC – C.A.B.A. – Argentina – Tel: (0054 11) 4953-7215
Planta Industrial: Calle 606 Dr. Dessy 351 – B1867DWE – Florencio Varela – Bs. As. – Argentina

Lote:

Vencimiento:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

MARTINEZ Anabela Marisa
Director Técnico
Instituto Biologico Argentino SAIC
30-50114531-5

LÓPEZ BISCAYART Patricia
Representante Legal
Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.
30-50114531-5

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-56739331-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Junio de 2021

Referencia: EX-2021-32511474- CELNOVA- Rotulo primario - Certificado N58.143.

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:28:42 -03:00

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:28:42 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

AZANOVA
AZACITIDINA
100 mg
Polvo liofilizado para inyectables
Para administración subcutánea e intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada | Industria Argentina

Cada vial contiene:

Azacitidina	100 mg
Manitol	100 mg

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar entre 15°C y 30°C, en su estuche original, protegido de la luz.

Presentación: Contiene 1 vial.[1]

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°
Dirección Técnica: Farm. Anabela M. Martínez

ELABORADO EN: Palpa 2862 – C.A.B.A. – Argentina.

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.
Administración: Pte. J. E. Uriburu 153 – C1027AAC – C.A.B.A. – Argentina – Tel: (0054 11) 4953-7215
Planta Industrial: Calle 606 Dr. Dessy 351 – B1867DWE – Florencio Varela – Bs. As. – Argentina

Lote:

Vencimiento:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

[1] El siguiente texto se utilizará para las presentaciones por 5 y 10 viales, y 25, 50 y 100 viales para USC.

HOSPITALARIO EXCLUSIVO
MARTINEZ Anabela Marisa
Director Técnico
Instituto Biologico Argentino SAIC
30-50114531-5

LÓPEZ BISCAYART Patricio
Representante Legal
Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.
30-50114531-5

CICILIANI Maria Laura
CUIL 27282582657

IF-2021-56739019-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-56739019-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Junio de 2021

Referencia: EX-2021-32511474- CELNOVA- Rotulo secundario - Certificado N58.143

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:27:38 -03:00

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:27:39 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

AZANOVA
AZACITIDINA
100 mg
Polvo Liofilizado para Inyectables
Para administración subcutánea e intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada | Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada vial contiene:

Azacitidina	100 mg
Manitol	100 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antineoplásico (ATC: L01BC07).

INDICACIONES: AZANOVA está indicado para el tratamiento de pacientes con los siguientes subtipos de síndrome mielodisplásico según el sistema de clasificación francés, americano y británico (FAB): anemia refractaria (AR) o anemia refractaria con sideroblastos en anillos (si está acompañada de neutropenia o trombocitopenia o requiere transfusiones), anemia refractaria con exceso de blastos (AREB), anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-T) , leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) y Leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30% de blastos y displasia multilínea según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 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.
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 de división rápida, incluyendo a las células cancerosas que no responden a los mecanismos normales de control de la proliferación. Las células que están en situación no proliferativa, son relativamente insensibles a la azacitidina.

FARMACOCINÉTICA:
Las propiedades farmacocinéticas de la azacitidina se estudiaron después de dosis únicas de 75 mg/m^2 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 $\pm$ 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 medio de distribución fue de 76 $\pm$ 26 l, y el aclaramiento sistémico fue de 147 $\pm$ 47l/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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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/m^2 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 o renal, sexo, edad o raza sobre la farmacocinética de la azacitidina (Ver Contraindicaciones, Precauciones y Posología y forma de administración).
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
Primer ciclo de tratamiento: La dosis inicial recomendada para el primer ciclo de tratamiento, para todos los pacientes independientemente de los valores hematológicos iniciales, es de 75 mg/m^2 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/m^2 si no se observan efectos beneficiosos luego de 2 ciclos de tratamiento y si no han producido efectos tóxicos distintos que 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 10^9/l, recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1,5 x 10^9/l, y plaquetarios ≥75,0 x 10^9/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 (x10^9/l)	Plaquetas (x10^9/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 10^9/l, recuento absoluto de neutrófilos < 1,5 x 10^9/l, o recuento plaquetario < 75,0 x 10^9/l, se deberá ajustar la dosis de acuerdo con los valores más bajos (nadir) y la celularidad de 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 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 produzcan 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 (Ver Precauciones).

Preparación para administración subcutánea: AZANOVA 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 re-suspender inmediatamente antes de la administración. Para re-suspender, hacer girar enérgicamente la jeringa entre la palma de las manos hasta lograr una suspensión uniforme de aspecto turbio. La suspensión de AZANOVA 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 reconstituida para administración subcutánea, AZANOVA 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 AZANOVA 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 AZANOVA 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Incompatibilidad de la solución intravenosa: AZANOVA 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 AZANOVA y por lo tanto deben evitarse.
Administración intravenosa: AZANOVA 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: AZANOVA 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 al principio activo o al manitol.
El producto está contraindicado en pacientes con tumores hepáticos malignos en estadio avanzado (Ver Precauciones).

ADVERTENCIAS:
Embarazo: Efectos teratogénicos: **embarazo categoría D**
La 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 con capacidad para procrear que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con azacitidina. Si se usa éste fármaco durante el embarazo o si una paciente queda embarazada mientras lo recibe, se le debe informar sobre el potencial riesgo para el feto.
Las parejas de los pacientes varones que reciben azacitidina no deben quedar embarazadas.
No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con azacitidina 100 mg en mujeres embarazadas. Si se utiliza la droga durante el embarazo, o si se detecta embarazo durante la administración de la droga, se deberá informar a la paciente de potencial daño al feto.
Durante el tratamiento con azacitidina se deberá alertar a las mujeres en edad fértil que deben evitar el embarazo.
Administración en varones: Se debe advertir a los 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).

PRECAUCIONES:
Anemia, neutropenia y trombocitopenia:
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 nadir (los valores más bajos) obtenidos de acuerdo a los descrito en Posología y forma de administración.
Insuficiencia hepática grave preexistente:
No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Azacitidina en pacientes con SMD y deterioro de la función renal o hepática.
La azacitidina es potencialmente hepatotóxica en pacientes con insuficiencia hepática grave pre-existente, 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 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 (Ver Contraindicaciones).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Anomalías renales:
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.

INTERACCIÓN CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES 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 EN LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS: 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 1ó 2), o reacciones en el lugar de la inyección (generalmente de grado 1 ó 2).
La siguiente tabla contiene las reacciones adversas asociadas al tratamiento con la azacitidina. Las frecuencias se definen como: *Muy Común* (≥1/10); *Común* (≥ 1/100 a < 1/10); *Poco Común* (≥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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Clasificación de órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e Infestaciones	Neumonía*, nasofaringitis	Sepsis neutropénica*, infección de las vías respiratorias altas, infección de las vías urinarias, sinusitis, faringitis, rinitis, herpes simple.	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia.	Insuficiencia medular, pancitopenia.	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Hipopotasemia	
Trastornos psiquiátricos		Estado de confusión, ansiedad, insomnio.	
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea	Hemorragia intracraneal, letargo	
Trastornos oculares		Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival	
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión, hematoma	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Disnea de esfuerzo, dolor faringolaríngeo	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómito, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal.	Hemorragia gastrointestinal, hemorragia hemorroidal, estomatitis, hemorragia gingival, dispepsia	
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática*, coma hepático progresivo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Petequias, prurito, exantema, equimosis	Púrpura, alopecia, eritema, exantema macular	
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Mialgia, dolor musculoesquelético	
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal*, hematuria, elevación de la creatinina sérica.	Acidosis tubular renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Disminución del peso	

*=rara vez se han notificado casos mortales.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Reacciones adversas hematológicas: Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, asociadas al tratamiento con azacitidina, fueron hematológicas, que 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. 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 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 (0,25%) en los pacientes que recibían 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).
Reacciones adversas gastrointestinales: Las reacciones adversas gastrointestinales notificadas con mayor frecuencia, relacionadas con el tratamiento con azacitidina, incluyeron estreñimiento, diarrea, náuseas y vómitos.
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.

SOBREDOSIFICACION: 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 Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN: AZANOVA 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

USO: Vial de uso único para administración subcutánea e intravenosa.

PRESENTACIONES: Estuche conteniendo 1, 5, 10, 25, 50 y 100 viales (las últimas tres son de Uso Hospitalario Exclusivo).

CONSERVACIÓN: Conservar entre 15°C y 30°C, protegido de la luz, en su estuche original.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°
Dirección Técnica: Farm. Anabela M. Martínez
Última revisión:

ELABORADO EN: Palpa 2862 – C.A.B.A. – Argentina.

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.
Administración: Pte. J. E. Uriburu 153 – C1027AAC – C.A.B.A. – Argentina – Tel.: (00 54 11) 4953-7215 – Fax: (00 54 11) 4953-4946
Planta Industrial: Calle 606 Dr. Dessy 351 – B1867DWE – F. Varela – Bs. As. – Argentina – Tel./Fax: (00 54 11) 4255-1040 / 4237-0027 / 5291-5714

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-56739538-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Junio de 2021

Referencia: EX-2021-32511474- CELNOVA- prospectos - Certificado N58.143.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:29:15 -03:00

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:29:17 -03:00

AZANOVA
AZACITIDINA
100 mg
Polvo Liofilizado para Inyectables
Uso intravenoso y subcutáneo

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

-Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a 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 o enfermera.

Contenido del prospecto:
1. Qué es AZANOVA y para qué se utiliza
2. Antes de usar AZANOVA
3. Cómo usar AZANOVA
4. Los posibles efectos secundarios
5. Cómo guardar AZANOVA
6. Información adicional

1. QUÉ ES AZANOVA Y PARA QUÉ SE UTILIZA
AZANOVA contiene el principio activo azacitidina. Su acción consiste en prevenir el crecimiento de células cancerosas.
AZANOVA se utiliza en adultos que no son elegibles para el trasplante de células madre para tratar:
- síndromes mielodisplásicos de alto riesgo (MDS), un grupo de enfermedades de la médula ósea que resulta en la producción de muy pocas células sanguíneas.
- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).
- Leucemia mieloide aguda (AML).
Hable con su médico si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa AZANOVA o por qué este medicamento le ha sido recetado a usted.

2. ANTES DE USAR AZANOVA
No utilice AZANOVA
- Si es alérgico (hipersensible) a la azacitidina oa cualquiera de los demás componentes de este producto.
- Si tiene cáncer de hígado avanzado.
- Si está amamantando.

Tenga especial cuidado con AZANOVA. Consulte con su médico o enfermera antes de usar esta medicina si usted tiene:
- disminución del recuento de plaquetas, glóbulos rojos o blancos.
- enfermedad renal.
- enfermedad hepática.
Si no está seguro de alguna de las circunstancias anteriores, consulte con su médico o enfermera antes usar AZANOVA.

AZANOVA no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años.
Se le realizarán análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento con AZANOVA 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Embarazo y lactancia
Usted no debe usar AZANOVA durante el embarazo, ya que puede ser perjudicial para el bebé.
Use un método anticonceptivo eficaz durante y hasta 3 meses después del tratamiento con AZANOVA.
Dígale a su médico inmediatamente si se queda embarazada durante el tratamiento con AZANOVA.
Usted no debe usar AZANOVA si está amamantando. No se sabe si AZANOVA pasa a la leche materna y por lo tanto no debe amamantar a su bebé durante el tratamiento.
Los hombres no deben tener niños mientras reciben tratamiento con AZANOVA. Use un método anticonceptivo eficaz durante y hasta 3 meses después del tratamiento con AZANOVA. 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 AZANOVA. Si esto le sucede, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas.

3. CÓMO USAR AZANOVA
- Su médico le dará otro medicamento para prevenir las náuseas y vómitos al inicio de cada ciclo de tratamiento, antes de administrarle AZANOVA. La dosis habitual es de 75 mg por m^2 de superficie corporal.
- Su médico decidirá la dosis de AZANOVA, dependiendo de su estado general, la altura y el peso.
- Su médico comprobará su progreso y puede cambiar su dosis si es necesario.

AZANOVA 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.
AZANOVA se le dará a usted como una inyección bajo la piel (vía subcutánea) por un médico o enfermera. Puede administrarse bajo la piel en el muslo, el abdomen o el brazo.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o enfermera.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
Al igual que todos los medicamentos, AZANOVA 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, hinchazón abdominal y 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, disminución de paso de agua, aumento de la sed, pulso rápido, mareos y náuseas, vómitos o 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 células blancas de 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- 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: Afecta a más de 1 de cada 10 pacientes
Frecuentes: Afecta a entre 1 y 10 de cada 100
Poco frecuentes: Afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000
Raros: Afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000
Muy raros: Afecta 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 por una fiebre. Usted también tiene mayor probabilidad de contraer infecciones.
- Un conteo bajo de plaquetas (trombocitopenia). Usted es más propenso a las hemorragias y los hematomas.
- El estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos.
- La 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.
- Los moretones.
-Erupción.
- Manchas rojas o moradas en la piel.
- Dolor en el abdomen (dolor abdominal).
- La comezón.
- Fiebre.
- Molestias en la nariz y la garganta.
- Mareos.
- Dolor de cabeza.

Los efectos secundarios comunes son
- Sangrado dentro de tu cabeza.
- Una 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 que se reducen los glóbulos rojos y blancos y las plaquetas.
- Una infección en la orina.
- Una 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).
- La sangre en la orina.
- Las úlceras de la boca o la lengua.
- Los 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).
- Una infección de la nariz y la garganta, y dolor de garganta.
- Dolor en la nariz o los senos paranasales o secreción nasal (sinusitis).
- Los niveles bajos de potasio en la sangre.
- La presión arterial alta o baja (hipertensión o hipotensión).
- Quedarse sin aliento cuando se mueve.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Dolor en la garganta y la laringe.
- La indigestión.
- La pérdida de peso.
- El letargo.
- Sensación de malestar general.
- Dolores musculares.
- La ansiedad o problemas para dormir (insomnio).
- Estar confundido.
- La pérdida de cabello.
- La insuficiencia renal.
- Deshidratación.

Efectos adversos poco frecuentes
- Reacción alérgica (hipersensibilidad).
- La somnolencia.
- Agitación.
- La insuficiencia hepática.
- Ampliación de color ciruela, protuberantes dolorosas en la piel con fiebre.

Los efectos adversos raros
- 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 desglose 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.

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 o enfermera.

5. CONSERVACIÓN AZANOVA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
No utilice AZANOVA 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 AZANOVA. Ellos también son responsables de la eliminación de cualquier AZANOVA no utilizado correctamente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de AZANOVA
El principio activo es la azacitidina.
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.
El otro componente es manitol (E421).
El aspecto del producto y contenido del envase de AZANOVA es un polvo blanco para suspensión inyectable y se presenta en un vial de vidrio que contiene 100 mg de azacitidina.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.
Administración: Pte. J. E. Uriburu 153 – C1027AAC – C.A.B.A. – Argentina – Tel.: (00 54 11) 4953-7215 – Fax: (00 54 11) 4953-4946
Planta Industrial: Calle 606 Dr. Dessy 351 – B1867DWE – F. Varela – Bs. As. – Argentina – Tel./Fax: (00 54 11) 4255-1040 / 4237-0027 / 5291-5714
Dirección Técnica: Farm. Anabela M. Martínez
Última revisión:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

MARTINEZ Anabela Marisa
Director Técnico
Instituto Biologico Argentino SAIC
30-50114531-5

LÓPEZ BISCAYART Patricia
Representante Legal
Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.
30-50114531-5

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-56739635-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Junio de 2021

Referencia: EX-2021-32511474- CELNOVA- inf pacientes - Certificado N58.143

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:29:32 -03:00

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:29:33 -03:00