



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-76218496- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-76218496- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CELNOVA ARGENTINA S.A., solicita la corrección de errores materiales que se habrían deslizado en la Disposición DI-2021-5595-APN-ANMAT#MS, por la cual se autorizó la aprobación de nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada AZANOVA / AZACITIDINA, forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, AZACITIDINA 100 mg, Certificado N° 58.143.

Que los errores detectados recaen en los rótulos, prospectos e información para el paciente autorizados.

Que dichos errores se consideran subsanables, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 2017).

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 4° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. – Rectifíquense los errores materiales detectados en la Disposición DI-2021-5595-APN-ANMAT#MS y sustitúyanse los rótulos por el obrantes en los documentos IF-2021-94059616-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-94059717-APN-DERM#ANMAT; prospecto por la obrante en el documento IF-2021-94059489-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente por la obrante en el documento IF-2021-94059364-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 2º. –Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 58.143, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2021-76218496- -APN-DGA#ANMAT

mb

rp

PROYECTO DE ETIQUETA

**AZANOVA
AZACITIDINA
100 mg**

Polvo liofilizado para inyectables
Uso subcutáneo e intravenoso

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Cada vial contiene: Azacitidina 100 mg, Manitol 100 mg.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

E.M.A.M.S

Certificado N°58.143

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Protegido de la luz en su envase original.

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

CELNOVA ARGENTINA S.A.

Talcahuano 461/63 – Villa Martelli – Provincia de Buenos Aires - Argentina

Lote:

Vencimiento:

IF-2021-76715745-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo 1° prod. AZANOVA EX-2021-76218496- -APN-DGA#ANMAT

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.04 08:28:57 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.04 08:28:58 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

**AZANOVA
AZACITIDINA
100 mg**

Polvo liofilizado para inyectable
Uso subcutáneo e intravenoso

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Cada vial contiene:

Azacitidina	100 mg
Manitol	100 mg

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Protegido de la luz en su envase original.

Presentación: Contiene 1 vial

**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°58.143

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani

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

CELNOVA ARGENTINA S.A.

Talcahuano 461/63 – Villa Martelli – Provincia de Buenos Aires - Argentina

Lote:

Vencimiento:



CICILIANI Maria Laura
CUIL 27282582657

IF-2021-76715745-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo 2° prod. AZANOVA EX-2021-76218496- -APN-DGA#ANMAT

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.04 08:29:11 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.04 08:29:11 -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 CUALI-CUANTITATIVA:

Cada vial contiene:
Azacitidina 100 mg
Manitol 100 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antineoplásico (ATC: L01BC07).

INDICACIONES: AZANOVA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que no se consideran candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) y que padecen:

- Síndromes mielodisplásicos (SMD) intermedios 2 y de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS).
- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con el 10 al 29 % de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo.
- Leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30 % de blastos y displasia multilínea, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- LMA con >30 % de blastos medulares según la clasificación de la OMS.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 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/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

IF-2021-76715745-APN-DGA#ANMAT

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 $76 + 26$ 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 ($t_{1/2}$) 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 de 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.

Análisis de laboratorio: Antes de iniciar el tratamiento y antes de cada ciclo de tratamiento, deben realizarse pruebas de función hepática y determinarse la creatinina sérica y el bicarbonato sérico. Deben efectuarse recuentos sanguíneos

IF-2021-76715745-APN-DGA#ANMAT

completos antes del inicio del tratamiento y cuando sea necesario para monitorizar la respuesta y la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento.

Ajuste de la dosis debido a toxicidad hematológica: La toxicidad hematológica se define como el recuento sanguíneo más bajo alcanzado en un ciclo determinado (nadir), si el recuento de plaquetas es $\leq 50,0 \times 10^9/l$ o el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $\leq 1 \times 10^9/l$.

La recuperación se define como un aumento de la/s línea/s celular/es en las que se observó una toxicidad hematológica, como mínimo, igual a la mitad de la diferencia entre el nadir y el recuento inicial, más el recuento nadir; es decir, recuento sanguíneo en la recuperación \geq recuento nadir + $(0,5 \times [\text{recuento inicial} - \text{recuento nadir}])$.

Pacientes sin una disminución de los recuentos sanguíneos iniciales (es decir, leucocitos $\geq 3,0 \times 10^9/l$ y RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$, y recuento plaquetario $\geq 75,0 \times 10^9/l$) antes del primer tratamiento: Si se observa toxicidad hematológica después del tratamiento con azacitidina, el siguiente ciclo de tratamiento debe retrasarse hasta que el recuento plaquetario y el RAN se hayan recuperado. Si la recuperación se alcanza en un plazo de 14 días, no es necesario un ajuste de la dosis. Sin embargo, si la recuperación no se ha alcanzado en un plazo de 14 días, la dosis debe reducirse según la siguiente tabla. Después de las modificaciones de la dosis, la duración del ciclo debe volver a ser de 28 días.

Recuentos nadir		% de la dosis en el siguiente ciclo, si la recuperación* no se alcanza en un plazo de 14 días
RAN ($\times 10^9/l$)	Plaquetas ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50%
$> 1,0$	$> 50,0$	100%

*Recuperación = recuentos \geq recuento nadir + $(0,5 \times [\text{recuento inicial} - \text{recuento nadir}])$.

Pacientes con recuentos sanguíneos iniciales reducidos (es decir, leucocitos $< 3,0 \times 10^9/l$ o RAN $< 1,5 \times 10^9/l$ o recuento plaquetario $< 75,0 \times 10^9/l$) antes del primer tratamiento: Después del tratamiento con azacitidina, si la disminución del recuento leucocitario del RAN o del recuento plaquetario con respecto al recuento antes del tratamiento es ≤ 50 % o superior al 50 %, pero con una mejoría en la diferenciación de cualquier línea celular, el siguiente ciclo no debe retrasarse y no debe efectuarse ningún ajuste de la dosis

Si la disminución del recuento leucocitario del RAN o del recuento plaquetario es superior al 50 % con respecto al recuento antes del tratamiento, y no hay mejoría en la diferenciación de líneas celulares, el siguiente ciclo de tratamiento con azacitidina debe retrasarse hasta que el recuento plaquetario y el RAN se hayan recuperado. Si la recuperación se alcanza en un plazo de 14 días, no es necesario un ajuste de la dosis. Sin embargo, si la recuperación no se ha alcanzado en un plazo de 14 días, debe determinarse la celularidad de la médula ósea. Si la celularidad de la médula ósea es > 50 %, no debe efectuarse un ajuste de la dosis. Si la celularidad de la médula ósea es

IF-2021-76715745-APN-DGA#ANMAT

≤50 %, el tratamiento debe retrasarse y la dosis debe disminuirse, según la siguiente tabla:

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

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

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

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.

IF-2021-76715745-APN-DGA#ANMAT

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

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

IF-2021-76715745-APN-DGA#ANMAT

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).

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.

IF-2021-76715745-APN-DGA#ANMAT

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.

EFFECTOS 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:

Resumen del perfil de seguridad

Población adulta con SMD, LMMC y LMA (20-30 % de blastos medulares)

En el 97 % de los pacientes se han producido reacciones adversas consideradas posible o probablemente relacionadas con la administración de Vidaza.

Las reacciones adversas graves más frecuentes observadas en el ensayo pivotal (AZA PH GL 2003 CL 001) fueron neutropenia febril (8,0 %) y anemia (2,3 %), que también se describieron en los ensayos complementarios (CALGB 9221 y CALGB 8921). Otras reacciones adversas graves de estos 3 estudios fueron infecciones tales como sepsis neutropénica (0,8 %) y neumonía (2,5 %) (algunas con desenlace mortal), trombocitopenia (3,5 %), reacciones de hipersensibilidad (0,25 %) y reacciones hemorrágicas (por ejemplo, hemorragia cerebral [0,5 %], hemorragia gastrointestinal [0,8 %] y hemorragia intracraneal [0,5 %]).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con el tratamiento con azacitidina fueron reacciones hematológicas (71,4 %), incluyendo trombocitopenia, neutropenia y leucopenia (generalmente de grado 3 o 4); reacciones gastrointestinales (60,6 %), incluyendo náuseas, vómitos (generalmente de grado 1 o 2), o reacciones en el lugar de la inyección (77,1 %; generalmente de grado 1 o 2).

Población adulta de 65 años o más con LMA con >30 % de blastos medulares Las reacciones adversas graves más frecuentes (≥ 10 %) observadas en el grupo de tratamiento con azacitidina del estudio AZA-AML-001 fueron neutropenia febril (25,0 %), neumonía (20,3 %) y pirexia (10,6 %). Otras reacciones adversas graves notificadas con menor frecuencia en el grupo de tratamiento con azacitidina fueron sepsis (5,1 %), anemia (4,2 %), sepsis neutropénica (3,0 %), infección de las vías urinarias (3,0 %), trombocitopenia (2,5 %), neutropenia (2,1 %), celulitis (2,1 %), mareos (2,1 %) y disnea (2,1 %).

IF-2021-76715745-APN-DGA#ANMAT

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 30\%$) con el tratamiento con azacitidina fueron reacciones gastrointestinales, incluyendo estreñimiento (41,9%), náuseas (39,8%) y diarrea (36,9%), (generalmente de grado 1 o 2), trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración incluyendo pirexia (37,7%; generalmente de grado 1 o 2) y reacciones hematológicas, incluyendo neutropenia febril (32,2%) y neutropenia (30,1%), (generalmente de grado 3 o 4).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 incluida a continuación contiene las reacciones adversas asociadas al tratamiento con azacitidina, obtenidas de los ensayos clínicos principales en pacientes con SMD y LMA y de la experiencia poscomercialización.

Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ 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 1: Reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en pacientes con SMD o LMA tratados con azacitidina (ensayos clínicos y experiencia poscomercialización)

Clasificación de órganos y sistemas	Muy Común	Común	Poco Común	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e Infestaciones	Neumonía* (incluye bacteriana, vírica y micótica), nasofaringitis	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.			Fascitis necrosante*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril*, neutropenia, leucopenia,	Pancitopenia*, Insuficiencia medular.			

IF-2021-76715745-APN-DGA#ANMAT

Clasificación de órganos y sistemas	Muy Común	Común	Poco Común	Raras	Frecuencia no conocida
	trombocitopenia, anemia.				
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, pérdida de apetito, hipopotasemia.	Deshidratación.		Síndrome de lisis tumoral	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Estado de confusión, ansiedad.			
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea	Hemorragia intracraneal*, síncope, somnolencia, letargo			
Trastornos oculares		Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival			
Trastornos cardiacos		Derrame pericárdico	Pericarditis		
Trastornos vasculares		Hipotensión*, hipertensión, hipotensión ortostática, hematoma.			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, epistaxis	Derrame pleural, disnea de esfuerzo, dolor faringolaríngeo		Enfermedad pulmonar intersticial	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómito, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal (incluye dolor abdominal superior y molestias abdominales).	Hemorragia gastrointestinal* (incluye hemorragia bucal), hemorragia hemorroidal, estomatitis, hemorragia gingival, dispepsia			
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática*, coma hepático progresivo.		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Petequias, prurito (incluye prurito generalizado), exantema, equimosis	Púrpura, alopecia, urticaria, eritema, exantema macular	Dermatitis neutrofílica febril aguda, pioderma gangrenoso.		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, dolor musculoesquelético (incluye dolor de espalda, de	Espasmos musculares, mialgia			

IF-2021-76715745-APN-DGA#ANMAT

Clasificación de órganos y sistemas	Muy Común	Común	Poco Común	Raras	Frecuencia no conocida
	huesos y de las extremidades)				
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.	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	Equimosis, hematoma, induración, exantema, prurito, inflamación, decoloración, nódulo y hemorragia (en el lugar de la inyección), malestar, escalofríos, hemorragia en el lugar del catéter.		Necrosis en el lugar de inyección (en el lugar de la inyección)	
Exploraciones complementarias	Disminución del peso				

*=rara vez se han notificado casos mortales.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas hematológicas: Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 10\%$), asociadas al tratamiento con azacitidina, 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. La mayoría de las reacciones adversas hematológicas se controlan mediante la vigilancia rutinaria de los recuentos sanguíneos completos y retrasando la administración de azacitidina en el siguiente ciclo, antibióticos profilácticos y/o apoyo con factor de crecimiento (por ej. G-CSF) para la neutropenia, y transfusiones para la anemia o la trombocitopenia, según fuera necesario.

Infecciones: La mielosupresión puede llevar a neutropenia y a un aumento de riesgo de infección. En los pacientes que han recibido azacitidina se han notificado infecciones graves, como sepsis, incluyendo 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 azacitidina. Se han notificado reacciones adversas graves, como hemorragia digestiva y hemorragia intracranial. Se debe vigilar la presencia de signos y síntomas de hemorragia en los

IF-2021-76715745-APN-DGA#ANMAT

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 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. En los ensayos pivotaes, ninguna de estas reacciones adversas llevó a la suspensión del tratamiento con azacitidina, ni a la disminución de la dosis de azacitidina. La mayoría de las reacciones adversas se produjeron en los dos primeros ciclos del tratamiento y tendieron a disminuir en los ciclos posteriores. Las reacciones adversas del tejido subcutáneo, como exantema, inflamación y prurito en el lugar de la inyección, exantema, eritema y lesión cutánea pueden precisar el tratamiento con un medicamento concomitante, como antihistamínicos, corticoesteroides y medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES). Estas reacciones cutáneas se deben diferenciar de las infecciones en los tejidos blandos, que algunas veces ocurren en el lugar de la inyección. Se han notificado casos de infección en tejidos blandos, incluyendo celulitis y fascitis necrosante, que en raras ocasiones condujeron a la muerte, en pacientes tratados con azacitidina en el ámbito poscomercialización. Para el manejo clínico de las reacciones adversas infecciosas, ver sección Reacciones Adversas- Infecciones.

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

Reacciones adversas renales: En pacientes tratados con azacitidina se notificaron anomalías renales que abarcaron desde la elevación de la creatinina sérica y hematuria hasta acidosis tubular renal, insuficiencia renal y muerte (ver sección Advertencias y Precauciones de Empleo).

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 (ver sección Advertencias y Precauciones de Empleo).

Acontecimientos cardiacos: Los datos de un ensayo clínico que permitió la inclusión de pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular o pulmonar mostraron un aumento estadísticamente significativo de los acontecimientos cardiacos en pacientes con LMA recién diagnosticada tratados con azacitidina (ver sección Advertencias y Precauciones de empleo).

IF-2021-76715745-APN-DGA#ANMAT

Pacientes de edad avanzada: Se dispone de información limitada sobre la seguridad de azacitidina en pacientes ≥ 85 años (con 14 [5,9 %] pacientes ≥ 85 años en el estudio AZA-AML-001).

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.

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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

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

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT

Responde 0800-333-1234

Por cualquier información o comunicación, contactarse al +54 (011) 4709-9020 o vía e-mail a farmacovigilancia@celnova.com

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 58.143

IF-2021-76715745-APN-DGA#ANMAT

CELNOVA ARGENTINA S.A.

Talcahuano 461/63 – Villa Martelli – Provincia de Buenos Aires - Argentina

Dirección Técnica: Farm. Ma. Laura Ciciliani

ELABORADO EN: Palpa 2862 – C.A.B.A. – Buenos Aires - Argentina.

Última revisión: Abril 2021

IF-2021-76715745-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto prod, AZANOVA EX-2021-76218496- -APN-DGA#ANMAT

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.04 08:28:37 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.04 08:28:38 -03:00

PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

AZANOVA
AZACITIDINA 100 mg
Inyectable Liofilizado
Uso intravenoso y subcutáneo

Industria Argentina

Venta Bajo Receta archivada

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

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

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es AZANOVA y para qué se utiliza

Qué es AZANOVA

AZANOVA es un agente anticancerígeno que pertenece a un grupo de medicamentos llamados "antimetabolitos". AZANOVA contiene el principio activo "azacitidina".

Para qué se utiliza AZANOVA

AZANOVA 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).

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

Cómo actúa AZANOVA

AZANOVA actúa impidiendo el crecimiento de las células cancerosas. Azacitidina se incorpora al material genético de las células (ácido ribonucleico [ARN] y ácido desoxirribonucleico [ADN]). Se cree que actúa alterando la forma en que las células activan o desactivan los genes al interferir en la producción de nuevo ARN y DNA. Se cree que estas acciones corrigen los problemas de maduración y crecimiento de las células sanguíneas sanas en la médula ósea que causan los trastornos mielodisplásicos, y que matan las células cancerosas en la leucemia.

IF-2021-76715745-APN-DGA#ANMAT

Consulte a médico si tiene alguna pregunta acerca de cómo actúa AZANOVA o por qué se le ha recetado este medicamento.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar AZANOVA

No use AZANOVA

- Si es alérgico a azacitidina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (Incluidos en la sección 6).
- Si padece cáncer avanzado del hígado.
- Durante el periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar AZANOVA en los siguientes casos:

- Si tiene una disminución del recuento de plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos.
- Si tiene una enfermedad de los riñones.
- Si tiene una enfermedad del hígado.
- Si alguna vez ha tenido una enfermedad cardíaca o un infarto de miocardio, o tiene antecedentes de enfermedad pulmonar

Análisis de sangre

Antes de empezar el tratamiento con AZANOVA y al inicio de cada periodo de tratamiento (llamado "ciclo") le harán análisis de sangre. Esto se hace para comprobar que usted tiene una cantidad suficiente de células sanguíneas y que su hígado y riñones funcionan correctamente.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de AZANOVA en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de AZANOVA con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento. Esto se debe a que AZANOVA puede afectar a la manera en que otros medicamentos actúan. Asimismo, otros medicamentos pueden afectar a la manera en que AZANOVA actúa.

Embarazo

No debe usar AZANOVA durante el embarazo porque puede ser perjudicial para el bebé.

Utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta tres meses después del mismo.

Informe inmediatamente a su médico si se queda embarazada durante el tratamiento. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

IF-2021-76715745-APN-DGA#ANMAT

Lactancia

AZANOVA no debe utilizarse durante la lactancia. Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche materna.

Fertilidad

Los varones no deben concebir un niño mientras reciben tratamiento con AZANOVA. Utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta tres meses después del tratamiento con este medicamento.

Consulte a su médico si desea preservar sus espermatozoides antes de que le administren este tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni utilice herramientas o máquinas si experimenta efectos adversos, tales como cansancio.

3. Cómo usar AZANOVA

Antes de administrarle AZANOVA, su médico le administrará otro medicamento para evitar las náuseas y los vómitos al principio de cada ciclo de tratamiento.

- La dosis recomendada es de 75 mg/m² de superficie corporal. Su médico decidirá su dosis de este medicamento dependiendo de su estado general, su estatura y su peso. Su médico controlará su progreso y, si es necesario, puede cambiarle la dosis.

- AZANOVA se administra todos los días durante una semana, seguido de un periodo de reposo de tres semanas. Este "ciclo de tratamiento" se repetirá cada cuatro semanas. Usted recibirá, por lo general, al menos seis ciclos de tratamiento.

Un médico o enfermero le administrará este medicamento en forma de inyección debajo de la piel (vía subcutánea). Se puede administrar debajo de la piel del muslo, el abdomen o el brazo (por encima del codo). O directamente en la vena (vía endovenosa)

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

4. Posibles efectos adversos

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

Informe inmediatamente a su médico si observa alguno de los siguientes efectos adversos:

- **Somnolencia, temblores, ictericia, abotargamiento abdominal y facilidad para que salgan moratones.** Pueden ser síntomas de insuficiencia hepática y pueden ser potencialmente mortal.

- **Hinchazón de piernas y pies, dolor de espalda, disminución de la orina expulsada, aumento de la sed, pulso rápido, mareos y náuseas, vómitos o disminución del apetito y sensación de confusión, inquietud o fatiga.** Pueden ser síntomas de insuficiencia renal y pueden ser potencialmente mortal.

- **Fiebre. Podría deberse a una infección como consecuencia de tener cantidades bajas de glóbulos blancos, lo que puede ser potencialmente mortal.**

- **Dolor torácico o dificultad para respirar que puede acompañarse de fiebre.**

IF-2021-76715745-APN-DGA#ANMAT

Puede deberse a una **infección del pulmón** conocida como “neumonía” y puede ser potencialmente mortal.

- **Sangrado.** Por ejemplo sangre en las heces, debido a un sangrado en el estómago o los intestinos, o sangrado en el interior de la cabeza. Estos pueden ser síntomas de tener niveles bajos de plaquetas en la sangre.

- **Dificultad para respirar, hinchazón de los labios, picor o erupción cutánea.**

Pueden deberse a una reacción alérgica (hipersensibilidad).

Otros efectos adversos incluyen:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Disminución del recuento de glóbulos rojos (anemia). Puede sentirse cansado y pálido.
- Disminución del recuento de glóbulos blancos. Puede acompañarse de fiebre. Usted tiene también una mayor probabilidad de sufrir infecciones.
- Recuento bajo de plaquetas en la sangre (trombocitopenia). Usted es más propenso a las hemorragias y a los moratones.
- Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos.
- Neumonía.
- Dolor en el pecho, dificultad para respirar.
- Cansancio (fatiga).
- Reacción en el lugar de la inyección, que incluye enrojecimiento, dolor o una reacción cutánea.
- Pérdida del apetito.
- Dolores de las articulaciones.
- Moratones.
- Erupción cutánea.
- Manchas rojas o moradas debajo de la piel.
- Dolor en el abdomen.
- Picor.
- Fiebre.
- Dolor de nariz y garganta.
- Mareos.
- Dolor de cabeza.
- Problemas para conciliar el sueño (insomnio).
- Hemorragia nasal (epistaxis).
- Dolores musculares.
- Debilidad (astenia).
- Pérdida de peso.
- Concentraciones bajas de potasio en la sangre.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Sangrado en el interior de la cabeza.
- Infección de la sangre causada por bacterias (sepsis). Puede deberse a cantidades bajas de glóbulos blancos en la sangre.
- Insuficiencia de médula ósea. Puede causar cantidades bajas de glóbulos rojos y blancos, y de plaquetas.

IF-2021-76715745-APN-DGA#ANMAT

- Un tipo de anemia en la que hay disminución de los glóbulos rojos y blancos, y de las plaquetas.
- Infección urinaria.
- Una infección vírica que causa lesiones de tipo herpes.
- Sangrado de las encías, sangrado del estómago o el intestino, sangrado en la zona inferior de la espalda debido a sangrado hemorroidal, sangrado en los ojos, sangrado debajo de la piel o dentro de la piel (hematoma).
- Sangre en la orina.
- Úlceras en la boca o la lengua.
- Cambios en la piel, en el lugar de la inyección. Éstos pueden ser hinchazón, un bulto duro, moratón, sangrado hacia la piel (hematoma), erupción cutánea, picor y cambios en el color de la piel.
- Enrojecimiento de la piel.
- Infección de la piel (celulitis).
- Infección de nariz y garganta, o dolor de garganta.
- Dolor o secreción abundante de la nariz o los senos (sinusitis).
- Presión arterial alta o baja (hipertensión o hipotensión).
- Dificultad para respirar cuando se mueve.
- Dolor en la garganta y la laringe.
- Indigestión.
- Somnolencia (letargo).
- Sensación de malestar.
- Ansiedad.
- Sensación de confusión.
- Pérdida de pelo.
- Insuficiencia renal.
- Deshidratación.
- Capa blanca que cubre la lengua, el interior de las mejillas y, a veces, el paladar, las encías y las amígdalas (infección por hongos en la boca).
- Desmayo.
- Disminución de la tensión arterial al ponerse de pie (hipotensión ortostática) que produce mareos al ponerse de pie o sentarse.
- Sueño, modorra (somnia).
- Sangrado debido a la vía de un catéter.
- Una enfermedad que afecta al intestino que puede producir fiebre, vómitos y dolor de estómago (diverticulitis).
- Líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural).
- Tiritera (escalofríos).
- Espasmos musculares.
- Erupción en la piel con picor (urticaria).
- Acumulación de líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico).

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Reacción alérgica (hipersensibilidad).
- Temblores.
- Insuficiencia hepática.
- Manchas dolorosas, grandes y abultadas, de color ciruela en la piel y fiebre.

IF-2021-76715745-APN-DGA#ANMAT

-Úlceras dolorosas en la piel (pioderma gangrenoso).

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- Tos seca.
- Hinchazón sin dolor de las yemas de los dedos (dedos en palillos de tambor).
- Síndrome de lisis tumoral – se pueden producir complicaciones metabólicas durante el tratamiento del cáncer y algunas veces incluso sin tratamiento. Estas complicaciones se producen como consecuencia del producto de las células tumorales que mueren y pueden incluir: cambios en la bioquímica sanguínea, niveles altos de potasio, fósforo, ácido úrico y niveles bajos de calcio que, por tanto, generan cambios en la función renal y el ritmo cardíaco, crisis convulsivas 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).

5. Conservación de AZANOVA

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Su médico, farmacéutico o enfermero es responsable de la conservación de AZANOVA. También es responsable de la preparación y eliminación correctas del AZANOVA que no se utilice.

Los viales sin abrir de este medicamento no requieren condiciones especiales de conservación.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de AZANOVA

El principio activo es azacitidina. Un vial contiene 100 mg de azacitidina. El otro componente es manitol.

Vía subcutánea: Después de la reconstitución con 4 ml de agua para preparaciones inyectables, la suspensión reconstituida contiene 25 mg/ml de azacitidina.

Vía endovenosa: Después de la reconstitución con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, la suspensión reconstituida contiene 25 mg/ml de azacitidina.

Aspecto del producto y contenido del envase

AZANOVA es un polvo blanco para suspensión inyectable y se entrega en un vial de vidrio que contiene 100 mg de azacitidina. Cada envase contiene un vial de AZANOVA.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Recomendaciones para una manipulación segura

AZANOVA es un medicamento citotóxico y, al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, debe tenerse precaución al manipular y preparar

IF-2021-76715745-APN-DGA#ANMAT

suspensiones de azacitidina. Deben aplicarse los procedimientos para la manipulación y eliminación correctas de medicamentos contra el cáncer.

Si 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.

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados más adelante (ver "Procedimiento de reconstitución").

Procedimiento de reconstitución, vía subcutánea:

1. Deben montarse los siguientes elementos:

Vial/es de azacitidina; vial/es de agua para preparaciones inyectables; guantes quirúrgicos no estériles; toallitas humedecidas en alcohol; jeringas para inyección de 5 ml con agujas.

2. Deben extraerse 4 ml de agua para preparaciones inyectables en la jeringa, asegurándose de purgar el aire atrapado dentro de la jeringa.

3. La aguja de la jeringa que contiene los 4 ml de agua para preparaciones inyectables debe introducirse a través del tapón de goma del vial de azacitidina; a continuación, se inyecta en el vial el agua para preparaciones inyectables.

4. Después de extraer la jeringa y la aguja, el vial debe agitarse vigorosamente, hasta obtener una suspensión turbia uniforme. Después de la reconstitución, cada ml de suspensión contendrá 25 mg de azacitidina (100 mg/4 ml). El producto reconstituido es una suspensión turbia y homogénea, sin aglomerados. La suspensión debe desecharse si contiene partículas grandes o aglomerados. No filtrar la suspensión después de la reconstitución ya que esto podría eliminar el principio activo. Se debe tener en cuenta que algunos adaptadores, agujas para perfusión y sistemas cerrados contienen filtros; por lo tanto, no deben utilizarse dichos sistemas para la administración del medicamento después de la reconstitución.

5. El tapón de goma debe limpiarse y se introduce una jeringa nueva con una aguja en el vial. A continuación, el vial debe invertirse, asegurándose de que la punta de la aguja esté por debajo del nivel del líquido. Seguidamente, debe tirarse del émbolo hacia atrás para extraer la cantidad de medicamento necesaria para la dosis correcta, asegurándose de purgar el aire atrapado dentro de la jeringa. A continuación, debe extraerse del vial la jeringa con la aguja y la aguja debe desecharse.

6. Seguidamente, debe ajustarse firmemente a la jeringa una aguja subcutánea nueva (se recomienda el calibre 25) para inyectables. La aguja no debe purgarse antes de la inyección, a fin de reducir la incidencia de reacciones locales en el lugar de la inyección.

7. Si es necesario (dosis superiores a 100 mg), deben repetirse todos los pasos anteriores para la preparación de la suspensión. Para las dosis superiores a 100 mg (4 ml), la dosis debe dividirse en partes iguales, en dos jeringas (por ejemplo, dosis de 150 mg = 6 ml; dos jeringas con 3 ml en cada jeringa)

8. El contenido de la jeringa de dosificación debe volver a re suspenderse inmediatamente antes de la administración. La temperatura de la suspensión en el momento de la inyección debe ser de aproximadamente 20°C a 25°C. Para volver a

IF-2021-76715745-APN-DGA#ANMAT

suspender, haga rodar vigorosamente la jeringa entre las palmas de las manos, hasta obtener una suspensión uniforme y turbia. La suspensión debe desecharse si contiene partículas grandes o aglomerados.

Procedimiento reconstitución vía endovenosa

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 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.

Conservación del medicamento reconstituido

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

Estabilidad de la solución (vía intravenosa): 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.

Cálculo de una dosis individual

La dosis total, según la superficie corporal (SC), puede calcularse de la siguiente manera:

$$\text{Dosis total (mg)} = \text{dosis (mg/m}^2\text{)} \times \text{SC (m}^2\text{)}$$

La siguiente tabla se presenta sólo como un ejemplo para calcular dosis individuales de azacitidina, basadas en un valor promedio de SC de 1,8 m².

Dosis, mg/m ² (% de la dosis inicial recomendada)	Dosis total basada en un valor de SC de 1,8 m ²	Número de viales necesarios	Volumen total de Suspensión reconstituida requerida
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 viales	5,4 mL
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 vial	2,7 mL
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 vial	1,8 mL

Mantener fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta”.

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

IF-2021-76715745-APN-DGA#ANMAT

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT

Responde 0800-333-1234”

Por cualquier información o comunicación, contactarse al +54 (011) 4709-9020 o vía e-mail a farmacovigilancia@celnova.com

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

Certificado N° 58.143

CELNOVA ARGENTINA S.A.

Talcahuano 461/63 – Villa Martelli – Provincia de Buenos Aires - Argentina

Dirección Técnica: Farm. Ma. Laura Ciciliani

Elaborado en: Palpa 2862 – CABA – Buenos Aires –Argentina.

Última revisión: Abril 2021

IF-2021-76715745-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Información para el paciente prod. AZANOVA EX-2021-76218496- -APN-DGA#ANMAT

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.04 08:28:21 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.04 08:28:22 -03:00