

## DISPOSICIÓN N° 11827



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

BUENOS AIRES, 24 DE OCTUBRE DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000079-14-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma INSTITUTO BIOLOGICO ARGENTINO SAIC solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 11827

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

## DISPOSICIÓN N° 11827



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial AZANOVA y nombre/s genérico/s AZACITIDINA , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF - 26/09/2016 12:26:15, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 01/04/2014 11:20:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 01/04/2014 11:20:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 01/04/2014 11:20:15 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación

## DISPOSICIÓN N° 11827



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente.

Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000079-14-2



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

## **PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE**

**AZANOVA**  
**AZACITIDINA 100 mg**  
**Inyectable Liofilizado**  
Uso intravenoso y subcutáneo

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.

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.

#### **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/m<sup>2</sup> 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.** 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.
- Un tipo de anemia en la que hay disminución de los glóbulos rojos y blancos, y de las plaquetas.
- Infección de orina.
- 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 pañadar, 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 (somnolencia).
- 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).

**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.
- 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 cardiaco, 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 reconstituída contiene 25 mg/ml de azacitidina.

Vía endovenosa: Después de la reconstitución con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, la suspensión reconstituída 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 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 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 m<sup>2</sup>.

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



<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

**firma/4**  
*Digital*

o llamar a ANMAT Responde

MARTINEZ Anabela Marisa 0800-333-1234”

DIRECTOR TÉCNICO

Instituto Biológico Argentino S.A.I.C. Ministerio de Salud de la Nación (ANMAT).

30501145315

Certificado:

**INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.**

Administración: Pte. J. E. Uriburu 153 – C1027AAC – C.A.B.

4953-7215 – Fax: (00 54 11) 4953-4946

Planta Industrial: Calle 606 Dr. Dessy 351 – B1867DWE – F

Tel./Fax: (00 54 11) 4255-1040 / 4237-0027 / 5291-5714

Dirección Técnica: Farm. Anabela M. Martínez

Última revisión: septiembre 2016



**firma/4**  
*Digital*

CHIALE Carlos Alberto

TEL (00 54 11) 1113

s. – Argentina –



**firma**  
*Digital*

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

## 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 multifínea 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<sup>2</sup> administradas por vías subcutánea e intravenosa:

**Absorción:** La azacitidina se absorbió rápidamente después de la administración por vía subcutánea; se produjeron concentraciones plasmáticas máximas de azacitidina de 750 ± 403 ng/ml a las 0,5 horas, después de la administración de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de la azacitidina después de la administración por vía subcutánea en relación con la intravenosa fue de aproximadamente el 89%, basado en el área bajo la curva (ABC).

**Distribución:** Después de la administración por vía intravenosa, el volumen medio de distribución fue de 76 ± 26 l, y el aclaramiento sistémico fue de 147 ± 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.

**Excreción:** La azacitidina se aclara rápidamente del plasma, con una semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) media de  $41 \pm 8$  minutos, después de la administración por vía subcutánea. No se produce acumulación de azacitidina tras la administración subcutánea de  $75 \text{ mg/m}^2$  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  $75 \text{ mg/m}^2$  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  $100 \text{ mg/m}^2$  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)  $\geq 3,0 \times 10^9/\text{l}$ , recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ , y plaquetarios  $\geq 75,0 \times 10^9/\text{l}$ , 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 ( $\times 10^9/\text{l}$ )	Plaquetas ( $\times 10^9/\text{l}$ )	
< 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  $< 3,0 \times 10^9/\text{l}$ , recuento absoluto de neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$ , o recuento plaquetario  $< 75,0 \times 10^9/\text{l}$ , 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

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.

**Incompatibilidad de la solución intravenosa:** AZANOVA es incompatible con soluciones de Dextrosa al 5%, Hesperan, 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 descritos 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.

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

La siguiente tabla contiene las reacciones adversas asociadas al tratamiento con la azacitidina. Las frecuencias se definen como: *Muy Común* ( $\geq 1/10$ ); *Común* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); *Poco Común* ( $\geq 1/1.000$  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.





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.

*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 esteroideos (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, debé 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.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Farm. Anabela M. Martínez

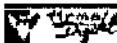
Última revisión:

**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



**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 o a 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.

### **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 que 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<sup>2</sup> 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 sufren.

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.

- 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.

- 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.

**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:



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



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



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



**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

*Firma Digital*



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

**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.<sup>1</sup>

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

*firma Digital*



<sup>1</sup> El presente fármaco se utilizará para las presentaciones por 5 y 10 viales, y 25, 50 y 100 viales para U.S.A.

**EXCLUSIVO**  
MARTÍNEZ Anabela Marisa  
Directora Técnica  
Instituto Biológico Argentino SAIC  
30-50114531-5



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



25 de octubre de 2016

**DISPOSICIÓN N° 11827**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58143**

**TROQUELES  
EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000079-14-2**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

AZACITIDINA 100 mg - LIOFILIZADO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

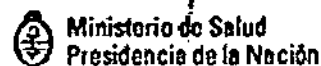
INAME  
Av. Córdoba 1892

INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 669



SORANNA SANTIAGO Matias  
Horacio  
CUIL 20345159798



Buenos Aires, 24 DE OCTUBRE DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 11827

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58143**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: INSTITUTO BIOLOGICO ARGENTINO SAIC

N° de Legajo de la empresa: 6568

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: AZANOVA

Nombre Genérico (IFA/s): AZACITIDINA

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: LIOFILIZADO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



AZACITIDINA 100 mg

**Excipiente (s)**

MANITOL 100 mg

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO ALU

Contenido por envase primario: 100 MG DE AZACITIDINA

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 1, 5, 10, 25, 50 Y 100 VIALES (LOS ÚLTIMOS TRES, CORRESPONDEN A ENVASES HOSPITALARIOS), ACONDICIONADOS EN CUNA PLÁSTICA, ACOMPAÑADOS DE 1 PROSPECTO.

Presentaciones: 1, 5, 10, 25 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 50 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGIDO DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: ADM INTRAVENOSA: ADMINISTRAR LA DOSIS DESEADA E INYECTARLA EN UNA BOLSA DE INFUSIÓN DE 50-100 ML DE CLORURO DE SODIO 0,9% O RINGER LACTATO PARA INYECCIÓN A 25°C, PERO LA ADMINISTRACIÓN DEBE COMPLETARSE DENTRO DE LA HORA POSTERIOR A LA RECONSTITUCIÓN DEL VIAL / ADM. SUBCUTÁNEA: POR UN PERÍODO MÁXIMO DE 1 HORA A 25°C O HASTA UN MÁXIMO DE 8 HORAS A TEMPERATURAS

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Coseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



COMPRENDIDAS ENTRE 2°C Y 8°C

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BC07

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / SUBCUTANEA

Indicaciones: Azanova 100 mg 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).

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-0001-000079-14-2



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

*firma Digital*

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caserós 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA