



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-3468-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 22 de Abril de 2019

**Referencia:** EX-2019-09134481-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2019-09134481-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FARMORUBICIN / CLORHIDRATO DE EPIRUBICINA Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, CLORHIDRATO DE EPIRUBICINA 50 mg; aprobada por Certificado N° 46.781.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

**DISPONE:**

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma PFIZER S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FARMORUBICIN / CLORHIDRATO DE EPIRUBICINA Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, CLORHIDRATO DE EPIRUBICINA 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-15236437-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 46.781, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-09134481-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.04.22 10:33:39 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO

SubAdministrador

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIIT 30715117586  
Date: 2019.04.22 10:48:03 -0300'

# ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
FARMORUBICIN, Inyectable liofilizado endovenoso

Página 1 de 12

## PROYECTO DE PROSPECTO

**FARMORUBICIN  
EPIRUBICINA**  
Inyectable liofilizado endovenoso

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Italiana

### COMPOSICION

Farmorubicin DR - Inyectable liofilizado  
Cada frasco-ampolla contiene:

Epirubicina clorhidrato	50 mg
Metilparabeno	10 mg
Lactosa	250 mg

### ACCION TERAPEUTICA

Antibiótico citotóxico.

### INDICACIONES

Farmorubicin está indicado en el tratamiento de:

- Cáncer de mama (con criterio adyuvante, para la enfermedad metastásica y/o localmente avanzada)
- Linfoma no-Hodgkin y Enfermedad de Hodgkin
- Sarcoma de tejidos blandos
- Cáncer de estómago
- Cáncer de esófago
- Cáncer de hígado
- Cáncer de páncreas
- Cáncer de cabeza y cuello
- Cáncer de pulmón
- Cáncer de ovario
- Leucemia aguda linfoblástica
- Farmorubicin está indicado también en el tratamiento de tumores vesicales superficiales (carcinoma de células transicionales, carcinoma *in situ*) y profilaxis de la recaída de tumores vesicales superficiales luego de una resección transuretral completa.

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS


#### FARMACODINAMIA

La epirubicina es un agente citotóxico que pertenece al grupo de las antraciclinas. Aunque se sabe que las antraciclinas pueden interferir con diversas funciones bioquímicas y biológicas de las células eucarióticas, aún no se han terminado de dilucidar los mecanismos exactos de las propiedades citotóxicas y/o antiproliferativas de la epirubicina.

La epirubicina forma un complejo con el ADN mediante la intercalación de sus anillos planares entre pares de bases de nucleótidos, con la consiguiente inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos (ADN y ARN) y de las proteínas. Esta intercalación desencadena la ruptura del ADN por parte de la topoisomerasa II, lo cual da lugar a la actividad citocida.

La epirubicina también inhibe la actividad de la ADN helicasa, lo cual impide la separación enzimática del ADN de doble cadena y altera la replicación y la transcripción. La epirubicina también está implicada en reacciones de oxidación/reducción mediante la generación de radicales libres

LLD\_Arg\_CDSv9.0\_21Nov2018\_v1

  
Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF-2019-09230428-APN-DEAR/ANMAT

citotóxicos. Se piensa que la actividad antiproliferativa y citotóxica de la epirubicina es el resultado de estos u otros posibles mecanismos.

La epirubicina es citotóxica *in vitro* para diversas líneas celulares murinas y humanas establecidas y para cultivos primarios de tumores humanos. También tiene actividad *in vivo* contra diversos tumores murinos y xenoinjertos humanos en ratones atímicos, incluidos los tumores de mama.

#### FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de la epirubicina es lineal sobre el intervalo de dosis de 60 a 150 mg/m<sup>2</sup> y la depuración del plasma no se ve afectada por la duración de la infusión o el esquema de administración.

**Distribución:** Luego de la administración intravenosa, la epirubicina se distribuye rápida y ampliamente en los tejidos. La unión de la epirubicina a las proteínas plasmáticas, sobre todo la albúmina, es de aproximadamente un 77% y no resulta afectada por la concentración del fármaco. La epirubicina también parece concentrarse en los glóbulos rojos; las concentraciones en sangre total son aproximadamente dos veces las del plasma.

**Metabolismo:** La epirubicina es metabolizada de forma extensa y rápida por el hígado y también por otros órganos y células, incluidos los glóbulos rojos.

Se han identificado cuatro vías metabólicas principales:

- (1) reducción del grupo C-13 ceto con formación del derivado 13(S)-dihidro, epirubicinol;
- (2) conjugación tanto del fármaco no modificado como del epirubicinol con ácido glucurónico;
- (3) pérdida del residuo de amino azúcar a través de un proceso de hidrólisis con formación de agluconas de doxorubicina y doxorubicinol; y
- (4) pérdida del residuo de amino azúcar a través de un proceso redox con formación de la aglucona 7-desoxi-doxorubicina y la aglucona 7-desoxi-doxorubicinol.

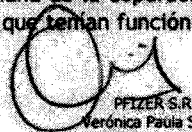
El epirubicinol tiene una actividad citotóxica *in vitro* que es una décima parte de la de la epirubicina. Como los niveles plasmáticos de epirubicinol son más bajos que los del fármaco no modificado, es poco probable que alcancen concentraciones *in vivo* suficientes para producir citotoxicidad. No se ha informado de actividad o toxicidad significativas de los otros metabolitos.

**Excreción:** La epirubicina y sus principales metabolitos se eliminan por excreción biliar y, en menor grado, por excreción urinaria. Los datos de balance de masa de un paciente encontraron cerca del 60% de la dosis radioactiva total, en las heces (34%) y la orina (27%). Estos datos concuerdan con los obtenidos en 3 pacientes con obstrucción extrahepática y drenaje percutáneo, en quienes aproximadamente 35% y 20% de la dosis administrada se recuperaron como epirubicina o sus principales metabolitos en la bilis y la orina, respectivamente, 4 días después del tratamiento.

#### Farmacocinética en poblaciones especiales

**Deterioro de la función hepática:** La epirubicina se elimina tanto por metabolismo hepático como por excreción biliar y la depuración está reducida en pacientes que tienen disfunción hepática. En un estudio sobre el efecto de la disfunción hepática, se clasificó en tres grupos a pacientes con tumores sólidos. Los pacientes del Grupo 1 (n = 22) tenían valores de AST (GOT) en suero por encima del límite superior normal (mediana: 93 UI/L) y niveles normales de bilirrubina en suero (mediana: 0,5 mg/dL) y se les administró epirubicina en dosis de 12,5 a 90 mg/m<sup>2</sup>. Los pacientes del Grupo 2 tenían alteraciones tanto de los niveles séricos de AST (mediana: 175 UI/L) como de bilirrubina (mediana: 2,7 mg/dL) y fueron tratados con una dosis de epirubicina de 25 mg/m<sup>2</sup> (n = 8). Su farmacocinética se comparó con la de los pacientes que tenían valores normales de AST y bilirrubina en suero, que recibieron epirubicina en dosis de 12,5 a 120 mg/m<sup>2</sup>. La mediana de la depuración plasmática de la epirubicina se redujo en comparación con la de los pacientes que tenían función hepática normal en

LLD\_Arg\_CDSv9.0\_21Nov2018\_v1

  
PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Asesorada Legal

IF-2019-09326438-APN-DEAR#ANMAT