



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-20062200-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-20062200-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO KEMEX S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada KEMFLUD / FULVESTRANT, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, FULVESTRANT 250 mg/5 ml; aprobado por Certificado N° 57.649.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han 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;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO KEMEX S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada KEMFLUD / FULVESTRANT, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, FULVESTRANT 250 mg/5 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-31775258-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-31774949-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.649 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición, conjuntamente con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-20062200-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.04.18 17:56:41 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.18 17:56:43 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

KEMFLUD

FULVESTRANT 250 mg / 5 ml

SOLUCIÓN INYECTABLE –VIA DE ADMINISTRACION IM

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada Frasco ampolla de Kemflud contiene:

Fulvestrant	250.0 mg
Etanol 96 %	500.0 mg
Alcohol bencílico	500.0 mg
Benzoato de Bencilo	750.0 mg
Aceite de ricino c.s.p	5.0 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Terapia endócrina, antiestrógeno

Clasificación ATC: L02BA03

INDICACIONES TERAPEUTICAS

KEMFLUD® está indicado:

- en monoterapia para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptor de estrógeno positivo:
 - no tratadas previamente con terapia endocrina, o
 - cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante con anti estrógenos, o bien cuya enfermedad ha progresado a un tratamiento antiestrogénicos.
- en combinación con palbociclib para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico receptor hormonal (HR) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano



Laboratorio Kemex S.A.
Natalia Alonso
M.N. 14071
Directora Técnica

(HER2) negativo, en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa

En mujeres pre o perimenopáusicas, el tratamiento en combinación con palbociclib debe ir asociado con un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Fulvestrant es un antagonista competitivo del receptor estrogénico (RE) con una afinidad comparable a la del estradiol. Fulvestrant bloquea las acciones tróficas de los estrógenos sin actividad agonista parcial (de tipo estrogénicos). El mecanismo de acción está asociado con la regulación negativa de los niveles proteicos del receptor de estrógeno (RE). Los ensayos clínicos en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama primario han mostrado que Fulvestrant regula negativamente y en forma significativa los niveles proteicos del RE en los tumores RE positivos, en comparación con placebo. Existió además un descenso significativo en la expresión del receptor de progesterona, consistente con una falta de efectos estrogénicos agonistas intrínsecos. En mujeres postmenopáusicas con tumores de mama, también se ha demostrado que, como tratamiento neo adyuvante, 500 mg de Fulvestrant regulan en forma negativa al RE y al marcador de proliferación Ki 67, en mayor grado que 250 mg de este medicamento.

Eficacia clínica y seguridad en el cáncer de mama avanzado

Monoterapia

Se llevó a cabo un ensayo clínico fase III en 736 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que presentaban recurrencia de la enfermedad durante o después de la terapia endocrina adyuvante, o progresión tras terapia endócrina para la enfermedad avanzada. El estudio incluyó 423 pacientes cuya enfermedad había recurrido o progresado durante la terapia antiestrogénicos (subgrupo AE) y 313 pacientes cuya enfermedad había recurrido o progresado durante la terapia con un inhibidor de la aromatasa (subgrupo IA). Este ensayo comparó la eficacia y seguridad de Fulvestrant 500 mg (n=362) con



Laboratorio Kemex S.A.
Natalia Alonso
M.N. 14071
Directora Técnica

Fulvestrant 250 mg (n=374). La variable principal Fue la supervivencia libre de progresión (PFS); las variables secundarias claves de eficacia incluyeron tasa de respuesta objetiva (RRO), tasa de beneficio clínico (CBR) y supervivencia global (OS). Los resultados de eficacia del estudio CONFIRM se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1 Resumen de resultados de la variable principal de eficacia (SLP) y variables secundarias claves de eficacia en este estudio

Variable	Tipo de cálculo; Comparación de tratamiento	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Comparación entre grupos (Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg)		
				"Relación de riesgo"	IC al 95%	Valor P
PFS	Mediana K-M en meses; Relación de riesgos					
Todas las pacientes		6,5	5,5	0,80	0,68, 0,94	0,006
-Subgrupo AE (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62, 0,94	0,013
-Subgrupo IA (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67, 1,08	0,195
OS ^b	Mediana K-M en meses; "Relación de riesgos"					
Todas las pacientes		25,1	22,8	0,84	0,69, 1,03	0,091
-Subgrupo AE (n=296)		27,9	25,9	0,85	0,65, 1,13	0,264
-Subgrupo IA (n=205) ^a		24,1	20,8	0,83	0,62, 1,12	0,216
Variable	Tipo de cálculo; Comparación de tratamiento	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Comparación entre grupos (Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg)		
				Diferencia absoluta en %	IC al 95%	
ORR ^d	% de pacientes con RO; diferencia absoluta en %					
Todas las pacientes		13,8	14,6	-0,8	-5,8; 6,3	
-Subgrupo AE (n=423)		18,1	19,1	-1,0	-8,2; 9,3	
-Subgrupo IA (n=313) ^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5; 9,8	
CBR ^e	% de pacientes con BC; diferencia absoluta en %					
Todas las pacientes		45,6	39,6	6,0	-1,1; 13,3	
-Subgrupo AE (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2; 16,6	
-Subgrupo IA (n=313) ^a		36,2	32,3	3,9	-6,1; 15,2	

- ^a Fulvestrant está indicado en pacientes cuya enfermedad había recurrido o progresado durante una terapia antiestrogénica. Los resultados en el subgrupo IA no son concluyentes.
- ^b Se presenta la OS para el análisis final de supervivencia con una madurez del 75%.
- ^c Valor nominal de p sin realizar ajustes de multiplicidad entre el análisis inicial de supervivencia global con una madurez del 50% y el análisis de supervivencia actualizado con un 75% de madurez.
- ^d La ORR se calculó en pacientes que eran evaluables para respuesta al inicio (es decir, aquellas con enfermedad medible al inicio; 240 pacientes en el grupo de Fulvestrant 500 mg y 261 pacientes en el grupo de Fulvestrant 250 mg).
- ^e Pacientes con una mejor respuesta objetiva de respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable ≥ 24 semanas.

PFS: Supervivencia libre de progresión; ORR: Tasa de respuesta objetiva; OR: Respuesta objetiva; CBR: Tasa de beneficio clínico; CB: Beneficio clínico; OS: Supervivencia global; K-M: Kaplan-Meier; IC: Intervalo de confianza; IA: Inhibidor de la aromataza; AE: Antiestrógeno.

Se realizó un ensayo de Fase 3, aleatorizado, doble ciego, de doble simulación, multicéntrico, de Fulvestrant 500 mg comparado con anastrozol 1 mg en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzada o metastásico con ER positivo y/o PgR positivo, que no habían sido tratadas previamente con hormonoterapia. Un total de 462 pacientes fueron aleatorizadas 1:1 secuencialmente para recibir fulvestrant 500 mg o anastrozol 1 mg.

La aleatorización fue estratificada por el tipo de enfermedad (localmente avanzada o metastásica), la quimioterapia previa para la enfermedad avanzada y la enfermedad medible.

La variable principal de eficacia del estudio fue supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por el investigador según RECIST 1.1 (Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos). Las variables clave secundarias de eficacia incluían supervivencia global (OS) y tasa de respuesta objetiva (ORR).

Las pacientes reclutadas en este estudio tenían una mediana de edad de 63 años (rango de 36-90). La mayoría de las pacientes (87,0%) tenían enfermedad metastásica al inicio del estudio. El cincuenta y cinco por ciento (55,0%) de las pacientes tenían metástasis visceral al inicio del estudio. Un total del 17,1% de las pacientes recibieron un régimen previo de quimioterapia para la enfermedad avanzada; el 84,2% de las pacientes tenían enfermedad medible.

En la mayoría de los subgrupos predefinidos de pacientes se observaron resultados consistentes. Para el subgrupo de pacientes con enfermedad limitada a metástasis no visceral (n=208), el HR fue 0,592 (95% IC: 0,419 - 0,837) para el brazo de Fulvestrant comparado con el brazo de anastrozol. Para el subgrupo de pacientes con metástasis visceral (n=254), el HR fue 0,993 (95% IC: 0,740 - 1,331) para el brazo de



Laboratorio Kemex S.A.
Natalia Alonso
M.N. 14071
Directora Técnica

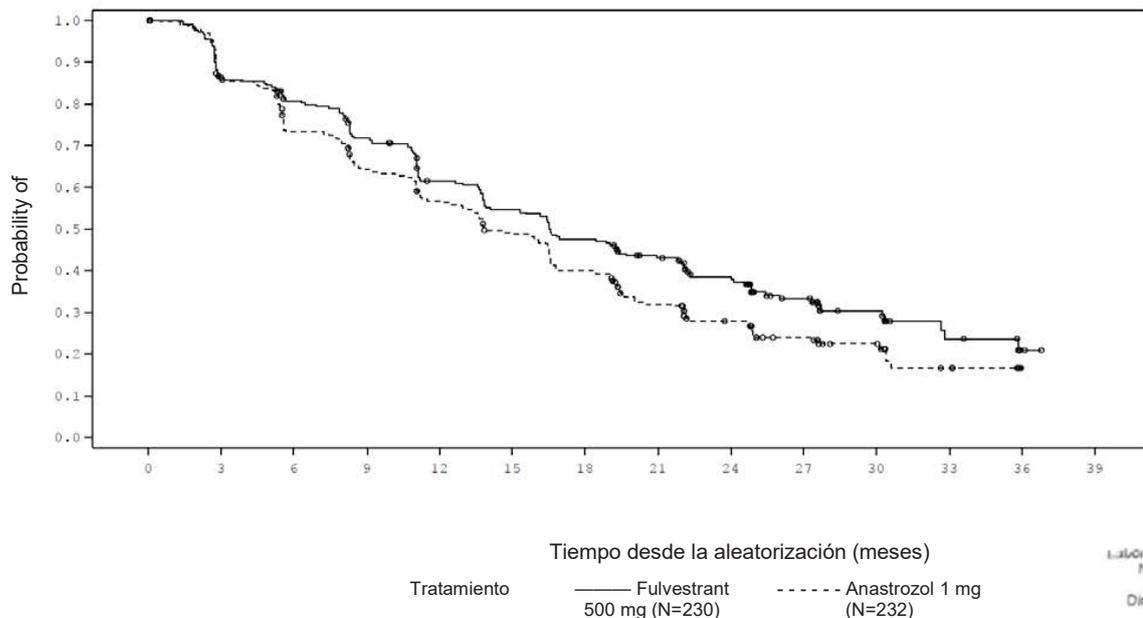
Fulvestrant comparado con el brazo de anastrozol. Los resultados de eficacia de este estudio se presentan en la Tabla 3 y en la Figura 1.

	Fulvestrant 500 mg (N=230)	Anastrozol 1 mg (N=232)
Supervivencia Libre de Progresión		
Número de eventos PFS (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
Hazard Ratio (HR) PFS (95% IC) y valor-p	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
Mediana PFS [meses (95% IC)]	16,6 (13,8 - 21,0)	13,8 (12,0 - 16,6)
Número de acontecimientos de OS*	67 (29,1%)	75 (32,3%)
Hazard Ratio OS (95% IC) y valor-p	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1%)	88 (44,9%)
Odds Ratio ORR (95% IC) y valor-p	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
Mediana DoR (meses)	20,0	13,2
CBR	180 (78,3%)	172 (74,1%)
Odds Ratio CBR (95% IC) y valor-p	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

* (madurez del 31%) – análisis no final de OS

** para pacientes con enfermedad medible

Figura 1 Curva Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión (Evaluación por el investigador, Población por Intención de Tratar)



Numero de pacientes en riesgo		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
FUL 500	230	187	171	150	124	110	96	81	63	44	21	11	2	0
ANAS 1	232	194	162	139	120	102	84	60	45	31	22	10	0	0

Se completaron dos ensayos clínicos fase III con un total de 851 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que presentaban recurrencia de la enfermedad durante o después de terapia endócrina adyuvante, o progresión tras terapia endócrina para la enfermedad avanzada. El 77% de la población bajo estudio presentaba cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos. Estos ensayos compararon la seguridad y la eficacia de la administración mensual de Fulvestrant 250 mg frente a la administración diaria de 1 mg de Anastrozol (inhibidor de la aromatasas). Globalmente, Fulvestrant a la dosis mensual de 250 mg fue al menos tan eficaz como Anastrozol en términos de supervivencia libre de progresión, respuesta objetiva y tiempo hasta el fallecimiento. No se produjeron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de estas variables entre los dos grupos de tratamiento. La supervivencia libre de progresión fue la variable principal. El análisis combinado de ambos ensayos mostró que el 83% de las pacientes que recibieron Fulvestrant progresó, en comparación con el 85% de las tratadas con Anastrozol. Los análisis combinados de ambos ensayos mostraron que la relación de riesgo de Fulvestrant 250 mg con respecto al Anastrozol para la supervivencia libre de progresión fue de 0,95 (IC al 95% 0,82 a 1,10). La tasa de respuesta objetiva para Fulvestrant 250 mg fue del 19,2%, en comparación con el 16,5% para Anastrozol. La mediana del tiempo hasta el fallecimiento fue de 27,4 meses en las pacientes tratadas con Fulvestrant y de 27,6 meses en las tratadas con Anastrozol. La relación de riesgo entre Fulvestrant 250 mg y Anastrozol para el tiempo hasta el fallecimiento fue de 1,01 (IC al 95% 0,86 a 1,19).



Terapia en combinación con palbociclib

Se realizó un estudio Fase 3, internacional, aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos, multicéntrico de Fulvestrant 500 mg con palbociclib 125 mg frente a Fulvestrant 500 mg con placebo, en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado HR positivo, HER2 negativo, no susceptible de resección o radioterapia con intención curativa o con cáncer de mama metastásico, independientemente de su estado menopáusico, cuya enfermedad había progresado después de la hormonoterapia previa en el contexto (neo) adyuvante o metastásico.

Un total de 521 mujeres pre, peri y posmenopáusicas, cuya enfermedad había progresado durante o en los 12 meses siguientes a la finalización de la hormonoterapia adyuvante o en el mes siguiente a la hormonoterapia previa para la enfermedad avanzada, fueron aleatorizadas 2:1 al brazo de Fulvestrant con palbociclib o al de Fulvestrant con placebo y estratificadas según la sensibilidad documentada a la hormonoterapia previa, el estado menopáusico a la

entrada del estudio (pre/perimenopáusicas frente a posmenopáusicas) y la presencia de metástasis viscerales. Las mujeres pre/perimenopáusicas recibieron el agonista de la LHRH goserelina. Las pacientes con afectación visceral avanzada/metástasica, sintomática, con riesgo de complicaciones potencialmente mortales a corto plazo (incluyendo pacientes con derrames masivos no controlados [pleural, pericárdico, peritoneal], linfangitis pulmonar y afectación hepática superior al 50%), no fueron aptos para el reclutamiento del estudio.

Las pacientes continuaron recibiendo el tratamiento asignado hasta la progresión objetiva de la enfermedad, el empeoramiento sintomático, la toxicidad inaceptable, la muerte o la revocación del consentimiento, lo que ocurriera primero. No se permitió el cruce entre los grupos de tratamiento.

Las pacientes estaban bien distribuidas entre el brazo de Fulvestrant con palbociclib y el brazo de Fulvestrant con placebo según las características demográficas y los factores pronósticos basales. La mediana de edad de las pacientes incluidas en este estudio fue de 57 años (rango 29, 88). En cada brazo de tratamiento la mayoría de las pacientes eran de raza blanca, tenían sensibilidad documentada a la hormonoterapia previa y eran postmenopáusicas.

Aproximadamente el 20% de las pacientes eran pre/perimenopáusicas. Todas las pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo y la mayoría de las pacientes en cada brazo de tratamiento habían recibido un régimen de quimioterapia previo para su diagnóstico primario. Más de la mitad (62%) tuvieron una capacidad funcional ECOG de 0, el 60% tenía metástasis viscerales y el 60% habían recibido más de un régimen de hormonoterapia previo para su diagnóstico primario.

Laboratorio Kemex S.A.
Natalia Alonso
M.N. 14071
Directora Técnica

La variable principal del estudio fue la PFS evaluada por el investigador según RECIST 1.1. Los análisis de apoyo de la PFS se basaron en la Revisión Radiológica Central Independiente. Las variables secundarias incluían OR, CBR, supervivencia global (OS), seguridad y tiempo hasta deterioro (TTD) en la variable de dolor.

El estudio alcanzó su objetivo primario de prolongar la PFS evaluada por el investigador, en el análisis intermedio realizado en el 82% de los eventos de PFS planificados; los resultados cruzaron el límite de eficacia previamente especificado de Haybittle-Peto ($\alpha = 0,00135$), lo que demuestra una prolongación estadísticamente significativa de la PFS y un efecto clínicamente significativo del tratamiento. En la tabla 5 se presenta una actualización con datos más maduros de eficacia.

El análisis final de supervivencia global se realizó en base a 310 eventos (60% de los pacientes aleatorizados) tras una mediana de tiempo de seguimiento de 45 meses. Se observó una diferencia de 6,9 meses en la mediana de OS en el brazo de fulvestrant con palbociclib en comparación

con el brazo de fulvestrant con placebo; este resultado no fue estadísticamente significativo para un nivel de significación preestablecido de 0,0235 (unilateral (1-sided)). En el brazo de fulvestrant con placebo, el 15,5% de los pacientes aleatorizados recibieron palbociclib y otros inhibidores de CDK como tratamientos posteriores tras progresión.

Los resultados de PFS evaluada por el investigador y los datos finales de OS de este estudio se presentan en la tabla 5. Los gráficos de Kaplan-Meier se muestran en las figuras 2 y 3, respectivamente.

Tabla 5: Resultados de eficacia – (Evaluación del investigador, población por intención de tratar)

	Análisis actualizado (corte de datos 23 Octubre 2015)	
	Fulvestrant con palbociclib (N=347)	Fulvestrant con placebo (N=174)
Supervivencia Libre de Progresión		
Mediana [meses (95% IC)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Cociente de riesgo (95% IC) y valor-p	0,497 (0,398, 0,620), p <0,000001	
Variables secundarias*		
OR [% (95% IC)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (enfermedad medible) [% (95% IC)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
CBR [% (95% IC)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
Supervivencia Global (OS) Final (corte de datos del 10 de abril 2018)		
Número de eventos (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana [meses (95% IC)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Hazard Ratio (95% IC) y p-valor	0,814 (0,644, 1,029) p=0,0429 [†]	

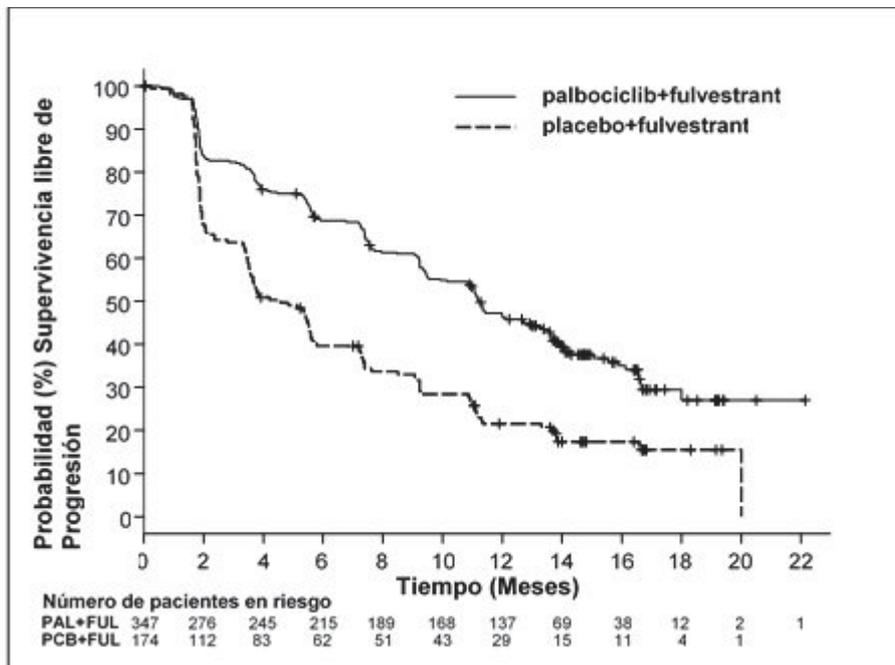
CBR=tasa de beneficio clínico; IC=intervalo de confianza; N=número de pacientes; NE=no estimable; OR=respuesta objetiva

Los resultados de las variables secundarias se basan en respuestas confirmadas y no confirmados según RECIST 1.1.

* No estadísticamente significativo.

† p-valor (1-sided) de la prueba de rango logarítmico (log-rank test) estratificado por la presencia de metástasis viscerales y la sensibilidad a la terapia endocrina previa para aleatorización.

Figura 2. Curva Kaplan-Meier plot de supervivencia libre de progresión (evaluación del investigador, población por intención de tratar) – (punto de corte de datos del 23 octubre 2015)



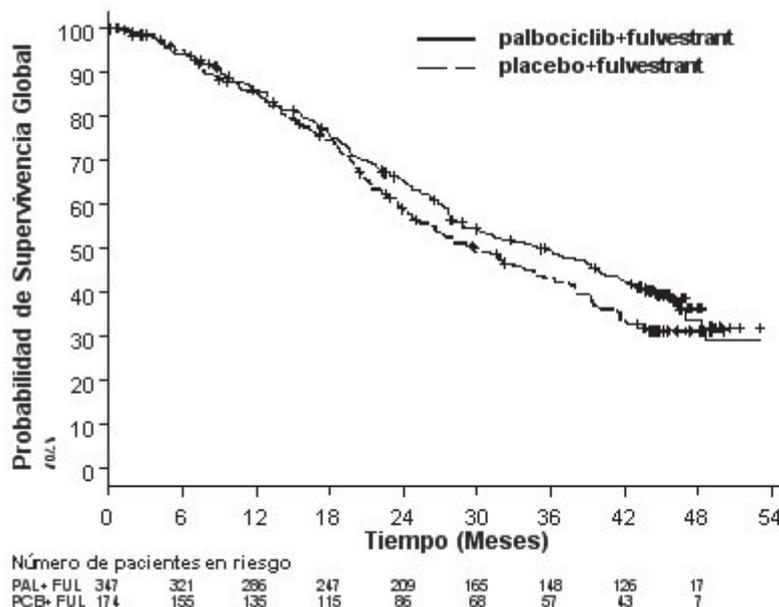
FUL=fulvestrant; PAL=palbociclib; PCB=placebo.

Se observó una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en el brazo de Fulvestrant con palbociclib en todos los subgrupos de pacientes individuales definidos por los factores de estratificación y las características basales. Este hecho se evidenció en las mujeres pre/perimenopáusicas (HR de 0,46 [95% IC: 0,28; 0,75]) y para mujeres posmenopáusicas (HR de 0,52 [95% IC: 0,40; 0,66]), y en las pacientes con enfermedad metastásica visceral (HR de 0,50 [95% IC: 0,38; 0,65]) y enfermedad metastásica no visceral (HR de 0,48 [95% IC: 0,33; 0,71]). También se observó un beneficio independientemente de las líneas de terapia previa la enfermedad metastásica, tanto con 0 líneas (HR de 0,59 [95% IC: 0,37; 0,93]), como 1 (HR de 0,46 [95% IC: 0,32; 0,64]), 2 (HR de 0,48 [95% IC: 0,30; 0,76]) o ≥ 3 líneas (HR de 0,59 [95% IC: 0,28; 1,22]).

Figura 3. Curva Kaplan-Meier plot de supervivencia global (población por intención de tratar) – (punto de corte de datos del 13 abril)

Laboratorio Kemex S.A.
Natalia Alonso
M.N. 14071
Directora Técnica

2018)



FUL=fulvestrant; PAL=palbociclib; PCB=placebo.

Las medidas adicionales de eficacia (OR and TTR) evaluadas en los subgrupos de pacientes con o sin enfermedad visceral se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Resultados de eficacia en enfermedad visceral y no visceral para e este estudio (población por intención de tratar)

	Enfermedad visceral		Enfermedad no visceral	
	Fulvestrant con palbociclib (N=206)	Fulvestrant con placebo (N=105)	Fulvestrant con palbociclib (N=141)	Fulvestrant con placebo (N=69)
OR [% (95% IC)]	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
TTR*, Mediana [meses (rango)]	3,8 (3,5, 16,7)	5,4 (3,5, 16,7)	3,7 (1,9, 13,7)	3,6 (3,4, 3,7)

*Resultados de respuesta basados en respuestas confirmadas y sin confirmar.

N=número de pacientes; IC=intervalo de confianza; OR=respuesta objetiva; TTR=tiempo hasta la primera respuesta tumoral

Los síntomas notificados por las pacientes fueron evaluados utilizando el cuestionario de calidad de vida (QLQ)-C30 de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y su módulo de Cáncer de Mama (EORTC QLQ-BR23). Un total de 335 pacientes en el brazo de Fulvestrant con palbociclib y de 166 pacientes en el brazo de

Laboratorio Kemex S.A.
Natalia Alonso
M.N. 14071
Directora Técnica

Fulvestrant con placebo completaron el cuestionario al inicio del estudio y al menos una visita posterior al inicio del estudio.

El tiempo hasta deterioro se definió de antemano como el tiempo transcurrido entre el inicio del estudio y la primera aparición de ≥ 10 puntos de incremento en la puntuación de los síntomas de dolor respecto al valor basal. La adición de palbociclib a Fulvestrant dio lugar a una mejora de los síntomas al retrasar significativamente el tiempo hasta el deterioro de los síntomas de dolor en comparación con el tratamiento con Fulvestrant con placebo (mediana de 8,0 meses frente a 2,8 meses, HR de 0,64 [IC del 95%: 0,49; 0,85], $p < 0,001$).

Efectos sobre el endometrio en la post menopausia:

Los datos pre clínicos no sugieren un efecto estimulante de Fulvestrant sobre el endometrio en la post menopausia. Un estudio durante 2 semanas en voluntarias postmenopáusicas sanas tratadas con 20 μg de etinilestradiol, mostró que el tratamiento previo con Fulvestrant 250 mg tuvo por resultado una disminución significativa de la estimulación del endometrio en comparación con el tratamiento previo con placebo, como se valoró mediante la determinación ecográfica del grosor del mismo.

El tratamiento neo adyuvante de hasta 16 semanas en pacientes con cáncer de mama tratadas tanto con Fulvestrant 500 mg como con Fulvestrant 250 mg no dio lugar a cambios clínicamente significativos del grosor endometrial, indicando una ausencia de efecto agonista. No hay evidencia de efectos adversos endometriales en las pacientes estudiadas con cáncer de mama. No hay datos disponibles respecto a la morfología del endometrio.

En dos estudios a corto plazo (1 y 12 semanas) en pacientes pre menopáusicas con enfermedad ginecológica benigna, no se observaron diferencias significativas en el grosor endometrial determinado por ecografía entre los grupos de Fulvestrant y placebo.

Efectos sobre el hueso:

No existen datos a largo plazo sobre el efecto de Fulvestrant sobre el hueso. El tratamiento neo adyuvante de hasta 16 semanas en pacientes con cáncer de mama tratadas tanto con Fulvestrant 500 mg como con Fulvestrant 250 mg no dio lugar a cambios clínicamente significativos en los marcadores séricos de recambio óseo.

Población pediátrica

Fulvestrant no está indicado para su uso en niños.

Laboratorio Kemex S.A.
Natalia Alonso
M.N. 14071
Directora Técnica

Un ensayo abierto Fase 2 investigó la seguridad, eficacia y farmacocinética de Fulvestrant en 30 niñas de 1 a 8 años con Pubertad Precoz Progresiva asociada con Síndrome de McCune Albright (MAS). Las pacientes pediátricas recibieron una dosis intramuscular mensual de Fulvestrant de 4 mg/kg. Este estudio de 12 meses investigó una serie de variables de MAS y mostró una reducción en la frecuencia de hemorragia vaginal y en la velocidad de avance de edad ósea. Las concentraciones mínimas de Fulvestrant en el estado estacionario en niñas en este estudio fueron coherentes con las de los adultos. No surgieron nuevas cuestiones de seguridad de este pequeño estudio, pero los datos a 5 años no están disponibles todavía.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Luego de la administración de la inyección intramuscular de acción prolongada de Fulvestrant, éste se absorbe lentamente, y las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) se alcanzan después de 5 días. La administración del régimen de Fulvestrant 500 mg alcanza niveles de exposición en, o cerca del estado de equilibrio durante el primer mes de tratamiento (media [CV]: AUC 475 [33,4%] ng días/ml, C_{máx}, 25,1 [35,1%] ng/ml, C_{máx} 16,3 [25,9%] ng/ml, respectivamente). En el estado de equilibrio las concentraciones plasmáticas de Fulvestrant se mantienen en un intervalo relativamente estrecho, con una diferencia aproximadamente de hasta 3 veces entre las concentraciones máximas y mínimas. Tras la administración intramuscular, la exposición es aproximadamente proporcional a la dosis del intervalo posológico de 50 a 500 mg.

Distribución

Fulvestrant está sometido a una distribución rápida y extensa. El gran volumen de distribución aparente en estado de equilibrio (V_{dss}) de aproximadamente 3 a 5 l/kg indica que la distribución es en gran medida extravascular, Fulvestrant está altamente unido (99%) a las proteínas plasmáticas. Las fracciones de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL) son los componentes de unión principales. No se han realizado estudios de Interacción sobre la unión competitiva a proteínas. No se ha determinado el papel de la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG).



Laboratorio Kemex S.A.
Natalia Alonso
M.N. 14071
Directora Técnica

Metabolismo

El metabolismo de Fulvestrant no se ha evaluado completamente, pero implica combinaciones de un número de posibles vías de biotransformación análogas a las de los esteroides endógenos. Los metabolitos identificados (incluye los metabolitos 17-cetona, sulfona, 3-sulfato, 3 y 17-glucurónido] son menos activos, o bien muestran una actividad similar a la de Fulvestrant en modelos antiestrogénicos. Los estudios utilizando preparaciones hepáticas humanas y enzimas recombinantes humanas indican que CYP3A4 es la única isoenzima de P450 involucrada en la oxidación del Fulvestrant; sin embargo, las vías que no son P450 parecen predominar in vivo. Los datos in vitro indican que Fulvestrant no inhibe las isoenzimas del CYP450.

Eliminación

Fulvestrant se elimina principalmente en forma metabolizada. La vía de excreción principal es la fecal, con menos del 1 % excretado en la orina. Fulvestrant presenta una eliminación elevada, $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, sugiriendo un cociente de extracción hepática elevado. La vida media ($t_{1/2}$) terminal después de la administración intramuscular se rige por (a velocidad de absorción y se ha estimado que es de 50 días.

Poblaciones especiales

En un análisis farmacocinético de población de los datos recabados en los estudios de fase III no se detectó ninguna diferencia en el perfil farmacocinético de Fulvestrant en relación a la edad (Intervalo de 33 a 89 años), el peso (40-127 kg) o la raza.

Insuficiencia renal

La insuficiencia leve y moderada de la función renal no influyó en la farmacocinética de Fulvestrant en ninguna forma clínicamente importante.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de Fulvestrant se ha evaluado en un ensayo clínico a dosis única realizado en sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada (grado A y B de Child-Pugh). Se utilizó una dosis elevada de una formulación para inyección intramuscular de corta duración. En estos sujetos con insuficiencia hepática se produjo un incremento de hasta aproximadamente 2,5 veces en el AUC en comparación con los individuos sanos. En las pacientes en tratamiento con Fulvestrant se espera que un aumento de esta magnitud en la exposición sea bien tolerado. No se han evaluado pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de Child-Pugh).

Población pediátrica

La farmacocinética de Fulvestrant se ha evaluado en un ensayo clínico llevado a cabo en 30 niñas con Pubertad Precoz Progresiva asociada con Síndrome de McCune Albright. Las pacientes pediátricas tenían de 1 a 8 años y recibieron una dosis intramuscular mensual de Fulvestrant de 4 mg/kg. La medida geométrica (desviación estándar) de la concentración mínima (CMin) y AUC₀₋₂₄ en el estado de equilibrio fue 4,2 (0,9) mg/ml y 3,680 (1,020) mg*h/ml, respectivamente. Aunque los datos recogidos fueron limitados, las concentraciones mínimas de Fulvestrant en el estado de equilibrio en niñas parecieron ser coherentes con las de los adultos.

Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad aguda de Fulvestrant es baja.

Las formulaciones de Fulvestrant fueron bien toleradas en especies animales empleadas en estudios de dosis múltiples. Las reacciones locales, incluyendo miositis y granulomas en el sitio de la inyección se atribuyeron al vehículo, pero la gravedad de la miositis en conejos aumentó con Fulvestrant, en comparación con la solución salina de control. En estudios de toxicidad con dosis múltiples intramusculares de Fulvestrant en ratas y perros, La actividad antiestrogénicos de este fármaco fue responsable de la mayoría de los efectos observados, en concreto, sobre el sistema reproductor femenino, pero también en otros órganos sensibles a las hormonas en ambos sexos. Tras un tratamiento crónico (12 meses), en algunos perros se ha observado arteritis que afecta a diferentes tejidos.

En estudios en perros tras la administración oral e intravenosa se observaron efectos sobre el sistema cardiovascular (ligeras elevaciones del segmento S-T del ECG [oral] y paro sinusal en un perro [intravenosa]. Estos tuvieron lugar a niveles de exposición más elevados que en pacientes (C_{máx}, > 15 veces), y es probable que sean de importancia limitada para la seguridad a la dosis clínica en humanos.

Fulvestrant no mostró potencial genotóxico.

Fulvestrant mostró efectos sobre la reproducción y el desarrollo embrionario/fetal consistente con su actividad antiestrogénicos, a dosis similares a la dosis clínica. En ratas, se observó una reducción reversible de la fertilidad de las hembras y de la supervivencia embrionaria, distocia y una mayor incidencia de anomalías fetales, incluyendo flexión tarsal. Los conejos tratados con Fulvestrant fracasaron en mantener la gestación. Se apreciaron aumentos en el peso placentario y pérdida fetal

tras la implantación. Existió una mayor incidencia de variaciones fetales en conejos (desplazamiento de la cintura pélvica hacia atrás y la vértebra pre-sacra).

Un estudio de oncogenicidad a dos años en ratas (administración intramuscular de Fulvestrant) reveló una mayor incidencia de tumores ováricos benignos de las células de la granulosa en ratas hembra a la dosis alta de 10 mg/rata/15 días, así como una mayor incidencia de tumores testiculares de las células de Leydig en los machos. En un estudio de oncogenicidad a dos años en ratones (administración oral diaria) existió un aumento de la incidencia de tumores ováricos estromales de los cordones sexuales (tanto benignos como malignos) a dosis de 150 y 500 mg/kg/día. En el nivel de no efecto para estos hallazgos, los niveles de exposición sistémica (AUC) fueron, en ratas, aproximadamente 1,5 veces los niveles de exposición humana esperados en hembras y 0,8 veces en machos, y en ratones, aproximadamente 0,8 veces los niveles de exposición humana esperados tanto en machos como en hembras. La inducción de tales tumores es consecuente con las alteraciones de la retroalimentación endocrina relacionadas con la farmacología en niveles de gonadotropina causados por antiestrógenos en animales en ciclo estrogénico. Por lo tanto, no se considera que estos resultados sean relevantes para el uso de Fulvestrant en mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama avanzado

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Posología

Mujeres adultas (incluyendo mujeres de edad avanzada)

La dosis recomendada es 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.

Si utiliza KEMFLUD® en combinación con palbociclib, por favor consulte la ficha técnica de palbociclib.

Antes de empezar el tratamiento con la combinación de KEMFLUD® y palbociclib, y a lo largo de toda la duración del mismo, las mujeres pre o perimenopáusicas deben ser tratadas con agonistas de LHRH, de acuerdo a la práctica clínica local.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se recomiendan ajustes de la dosis para las pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min). No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con

insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), y, por lo tanto, se recomienda precaución en estas pacientes

Insuficiencia hepática

No se recomienda realizar ajustes en la dosis de pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No obstante, KEMFLUD® debe utilizarse con precaución en estas pacientes ya que puede aumentar la exposición a Fulvestrant. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de KEMFLUD® en niños de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles se incluyen en las secciones *Acción farmacológica* y *Farmacocinética*, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Modo De Administración

KEMFLUD® se debe administrar mediante dos inyecciones consecutivas intramusculares lentas de 250 mg/5 ml (1-2 minutos/inyección), una en cada glúteo (zona glútea).

Instrucciones de Administración

Administrar la inyección de acuerdo con las directrices locales para la inyección intramuscular de grandes volúmenes.

NOTA: Debido a la proximidad del nervio ciático, se debe tener precaución si se inyecta KEMFLUD® en la zona dorsoglútea

Las manos deben permanecer por detrás de la aguja en todo momento durante su uso y eliminación.

Para cada uno de los viales:

- ✓ Retire el precinto y compruebe que no está dañado.
- ✓ Utilice una jeringa con su respectiva aguja para retirar el contenido de un vial.
- ✓ Remueva la aguja que fue utilizada y coloque una nueva.
- ✓ Antes de su administración, se deben inspeccionar visualmente las soluciones parenterales en cuanto al contenido en partículas y .al color.
- ✓ Lleve la jeringa cargada al punto de administración.
- ✓ Retire el capuchón de la aguja.
- ✓ Retire el exceso de gas de la jeringa.
- ✓ Inserte la aguja intramuscular en la zona del glúteo adecuada.

- ✓ Administre lentamente por esta vía (1-2 minutos/inyección). Para una mayor comodidad, la posición de la aguja con el bisel hacia arriba

Eliminación

El frasco ampolla, las agujas y las Jeringas son sólo para un único uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

CONTRAINDICACIONES

KEMFLUD® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Embarazo y lactancia.
- Insuficiencia hepática grave.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

KEMDLUD® se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada.

KEMFLUD® se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min).

Dada la vía de administración intramuscular, KEMFLUD® se debe utilizar con precaución cuando se trate a pacientes con diátesis hemorrágica, trombocitopenia, o en tratamiento con anticoagulantes.

En mujeres con cáncer de mama avanzado se observan frecuentemente accidentes tromboembólicos, como se ha observado en ensayos clínicos de Fulvestrant. Debe considerarse este hecho cuando se prescriba KEMFLUD® a pacientes en riesgo.

Con la inyección de KEMFLUD® se han comunicado acontecimientos relacionados con el lugar de la administración incluyendo ciática, neuralgia, dolor neuropático y neuropatía periférica. Se debe tener precaución al administrar KEMFLUD® en el lugar de inyección en la zona dorsoglútea debido a la proximidad del nervio ciático.

No existen datos a largo plazo del efecto de Fulvestrant sobre el hueso. Debido al mecanismo de acción de este fármaco, existe un riesgo potencial de osteoporosis.

Interferencia con ensayos de anticuerpos anti-estradiol

Debido a la similitud estructural de Fulvestrant y estradiol, Fulvestrant puede interferir en los ensayos basados en anticuerpos anti-estradiol y puede obtenerse un resultado falsamente elevado de los niveles de estradiol.

Etanol

KEMFLUD® contiene etanol (alcohol) como excipiente, es decir, hasta 500 mg por inyección, equivalente a 10 ml de cerveza o 4 ml de vino. Esto puede ser perjudicial para personas que padecen alcoholismo y debe ser tenido en cuenta en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas y epilepsia

Alcohol bencílico

KEFMLUD® contiene alcohol bencílico como excipiente, que puede provocar reacciones alérgicas.

Población pediátrica

KEMFLUD® no está recomendado para uso en niños y adolescentes puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de este grupo de pacientes.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Un ensayo clínico de interacción con midazolam (sustrato del CYP3A4) demostró que fulvestrant no inhibe el CYP3A4. Ensayos clínicos de interacción con rifampicina (inductor del CYP3A4) y ketoconazol (inhibidor del CYP3A4) no han mostrado un cambio clínicamente importante en la eliminación de fulvestrant. Por consiguiente, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes que están recibiendo de forma concomitante fulvestrant e inhibidores o inductores del CYP3A4.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Laboratorio Kemex S.A.
Natalia Alonso
M.N. 14071
Directora Técnica

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil

Se debe indicar a las pacientes en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con KEMFLUD® y durante dos años después de la última dosis.

Embarazo

Fulvestrant está contraindicado durante el embarazo.

Fulvestrant ha mostrado que atraviesa la placenta tras dosis únicas intramusculares en ratas y conejos hembra. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo una mayor incidencia de anomalías y muertes fetales. Si se presenta un embarazo mientras se toma KEMFLUD®, la paciente deberá ser informada de los posibles riesgos para el feto y del riesgo potencial de aborto espontáneo.

Lactancia

Durante el tratamiento con KEMFLUD® se debe interrumpir la lactancia. Fulvestrant se excreta en la leche de las ratas lactantes. No se conoce si Fulvestrant se excreta en la leche humana. Teniendo en cuenta las potenciales reacciones adversas graves debidas a Fulvestrant en los lactantes, el uso durante la lactancia está contraindicado.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de KEMFLUD® sobre la fertilidad en humanos.

Laboratorio Kemex S.A.
Natalia Alonso
M.N. 14071
Directora Técnica

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS.

La influencia de KEMFLUD® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, debido a que muy frecuentemente se ha comunicado astenia con KEMFLUD® , las pacientes que experimenten esta reacción adversa cuando conduzcan o utilicen maquinaria deberán proceder con precaución.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Monoterapia

Esta sección proporciona información basada en todas las reacciones adversas de los ensayos clínicos, estudios poscomercialización o notificaciones espontáneas. En el conjunto de datos agrupados de fulvestrant en monoterapia, las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron reacciones en el lugar de la inyección, astenia, náuseas y elevación de enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP).

En la tabla 5, Las siguientes categorías de frecuencia para reacciones adversas al medicamento (RAMs) fueron calculadas en base al grupo de tratamiento con Fulvestrant en los análisis globales de seguridad de los estudios clínicos mencionados, que comparaban Fulvestrant 500 mg con Anastrozol 1 mg. Cuando las frecuencias del análisis agrupado de seguridad y la de los clínicos difieren, se presenta la frecuencia más alta. Las frecuencias de la Tabla 5 se basaron en todos los acontecimientos adversos notificados, independientemente de la valoración del investigador en cuanto a causalidad. La mediana de la duración del tratamiento con fulvestrant 500 mg en el conjunto de datos agrupados (incluyendo los estudios anteriormente mencionados fue de 6,5 meses.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación están clasificadas en función de la frecuencia y la Clasificación por Órgano y Sistema (SOC). Los grupos de frecuencia están definidos de acuerdo a la siguiente clasificación: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Laboratorio Kemex S.A.
Natalia Alonso
M.N. 14071
Directora Técnica

Tabla 5 Reacciones Adversas al Medicamento notificadas en pacientes tratados con Fulvestrant en monoterapia

Reacciones adversas por órgano y sistema, y frecuencia		
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Reducción del recuento de plaquetas
Trastornos del sistema inmunológico	Muy Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad
	Poco frecuentes	Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia ^a
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Sofocos
	Frecuentes	Tromboembolismo venoso ^a

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Frecuentes	Vómitos, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Enzimas hepáticos elevados (ALT, AST, ALP) ^a
	Frecuentes	Bilirrubina elevada ^a
	Poco frecuentes	Fallo hepático ^c , hepatitis gamma-GT elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor articular y musculoesquelético ^d
	Frecuentes	Dolor del espalda ^a
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Hemorragia vaginal ^e
	Poco frecuentes	Moniliasis vaginal ^f , leucorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia ^a , reacciones en el lugar de la inyección ^b
	Frecuentes	Neuropatía periférica ^e , ciática
	Poco frecuentes	Hemorragia en el lugar de la inyección ^f , hematoma en el lugar de la inyección ^f , neuralgia ^c

- a Incluye reacciones adversas al medicamento para las cuales no se puede evaluar la contribución exacta de Fulvestrant, debido a la enfermedad subyacente.
- b El término 'reacciones en el lugar de la inyección' no incluye los términos hemorragia en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, ciática, neuralgia y neuropatía periférica.
- c El acontecimiento no se observó en los ensayos clínicos principales). La frecuencia se ha calculado empleando el límite superior del intervalo de confianza al 95% para la estimación puntual. Esto se calcula como 3/560 (donde 560 es el número de pacientes en los ensayos clínicos principales), lo que se equipara a una categoría de frecuencia de "poco frecuente".
- d Incluye: artralgia, y menos frecuentemente dolor musculoesquelético, mialgia y dolor en las extremidades.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las descripciones incluídas a continuación están basadas en el análisis de seguridad de los datos de 228 pacientes que recibieron al menos una (1) dosis de Fulvestrant y de 232 pacientes que recibieron al menos una (1) dosis de anastrozol, respectivamente, en el ensayo Fase 3 descripto. .

Dolor articular y musculoesquelético

En el estudio clínico , el número de pacientes que comunicaron la reacción adversa de dolor articular y musculoesquelético fue 65 (31,2%) y

48 (24,1%) para los brazos de Fulvestrant y anastrozol, respectivamente. De las 65 pacientes en el brazo de Fulvestrant, el 40% (26/65) de las pacientes comunicó dolor articular y musculoesquelético durante el primer mes de tratamiento, y el 66,2% (43/65) de las pacientes durante los primeros 3 meses de tratamiento. Ninguna paciente comunicó acontecimientos de Grado CTCAE ≥ 3 o que requirieran reducción de la dosis, interrupción de la dosis o suspensión del tratamiento debido a estas reacciones adversas.

Terapia combinada con palbociclib

El perfil de seguridad global de fulvestrant cuando se usa en combinación con palbociclib se basa en los datos de 517 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HR positivo, HER2 negativo del estudio clínico aleatorizado Fase 3. Las reacciones adversas de cualquier grado más frecuentes ($\geq 20\%$) notificadas en pacientes que recibieron fulvestrant en combinación con palbociclib fueron neutropenia, leucopenia, infecciones, fatiga, náuseas, anemia, estomatitis, diarrea, trombocitopenia y vómitos. Las reacciones adversas de Grado ≥ 3 más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neutropenia, leucopenia, infecciones, anemia, AST elevada, trombocitopenia y fatiga.

La Tabla 6 menciona las reacciones adversas presentadas en ese estudio.

La mediana de la duración de la exposición a fulvestrant fue de 11,2 meses en el brazo de fulvestrant + palbociclib y de 4,8 meses en el brazo de fulvestrant + placebo. La mediana de la duración de la exposición a palbociclib en el brazo de fulvestrant + palbociclib fue de 10,8 meses.

Tabla 6: Reacciones adversas basadas en el estudio Fase 3 (N = 517)

Sistema de Clasificación de Órganos Frecuencia Término preferido ^a	Fulvestrant + Palbociclib (N=345)		Fulvestrant + placebo (N=172)	
	Todos los grados n (%)	Grado ≥ 3 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado ≥ 3 n (%)
Infecciones e infestaciones				
<i>Muy frecuentes</i>				
Infecciones ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
<i>Muy frecuentes</i>				
Neutropenia ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leucopenia ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anemia ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Trombocitopenia ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0

Laboratorio Kemex S.A.
Natalia Alonso
M.N. 14071
Directora Técnica

<i>Poco frecuentes</i>				
Neutropenia febril	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
<i>Muy frecuentes</i>				
Disminución del apetito	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Trastornos del sistema nervioso				
<i>Frecuentes</i>				
Disgeusia	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Trastornos oculares				
<i>Frecuentes</i>				
Lagrimeo aumentado	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Visión borrosa	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Sequedad ocular	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
<i>Frecuentes</i>				
Epistaxis	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Trastornos gastrointestinales				
<i>Muy frecuentes</i>				
Náuseas	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Estomatitis ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Diarrea	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Vómitos	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
<i>Muy frecuentes</i>				
Alopecia	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
Erupción ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Frecuentes</i>				
Sequedad de la piel	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
<i>Muy frecuentes</i>				
Cansancio	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Pirexia	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Frecuentes</i>				
Astenia	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Exploraciones complementarias				
<i>Muy frecuentes</i>				
AST incrementada	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Frecuentes</i>				
ALT incrementada	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

Laboratorio Kemex S.A.
Natalia Alonso
M.N. 14071
Directora Técnica

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; N/n = número de pacientes; NA = No aplica.

^a Los Términos Preferidos (TPs) se enumeran de acuerdo con MedDRA 17.1.

^b Infecciones incluye todos los TPs que forman parte de las Infecciones e infestaciones del Sistema de Clasificación de Órganos.

^c Neutropenia incluye los siguientes TPs: Neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos.

^d Leucopenia incluye los siguientes TPs: Leucopenia, disminución del recuento de glóbulos blancos.

^e Anemia incluye los siguientes TPs: Anemia, disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito.

^f Trombocitopenia incluye los siguientes PTs: Trombocitopenia, disminución del recuento de plaquetas.

^g Estomatitis incluye los siguientes TPs: Estomatitis aftosa, Queilitis, Glositis, Glosodinia, Ulceración bucal, Inflamación de la mucosa, Dolor oral, Malestar orofaríngeo, Dolor orofaríngeo, Estomatitis.

^h Erupción incluye los siguientes TPs: Erupción, Erupción maculo-papular, Erupción prurítica, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme, Erupción cutánea tóxica.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia

En los pacientes que recibieron fulvestrant en combinación con palbociclib en el estudio Fase 3,, se notificó neutropenia de cualquier grado en 290 (84,1%) pacientes, siendo notificada neutropenia de Grado 3 en 200 (58,0%) pacientes y neutropenia de Grado 4 en 40 (11,6%) pacientes. En el brazo fulvestrant + placebo (n = 172), se notificó neutropenia de cualquier grado en 6 (3,5%) pacientes. No hubo notificaciones de neutropenia de Grado 3 y 4 en el brazo de fulvestrant + placebo.

En los pacientes que recibieron fulvestrant en combinación con palbociclib, la mediana del tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (rango: 13-512 días) y la mediana de la duración de la neutropenia de Grado ≥ 3 fue de 16 días. Se ha notificado neutropenia febril en el 3 (0,9%) de los pacientes que recibieron fulvestrant en combinación con palbociclib.

SOBREDOSIFICACIÓN

Existen notificaciones de casos aislados de sobredosis de fulvestrant en humanos. Los estudios en animales sugieren que no se pusieron de manifiesto, con las dosis más altas de Fulvestrant, efectos distintos de los relacionados directa o indirectamente con la actividad antiestrogénica, En caso de sobredosis, se recomienda tratamiento sintomático de soporte.

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

Laboratorio Kemex
Nússia Alonso
M.N. 14071
Directora Técnica

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063
Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655
Hospital Dr. A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777 / 0800-3330160

PRESENTACIONES

KEMFLUD® – Cada frasco ampolla contiene: Fulvestrant 250 mg / 5 ml – Solución Inyectable.

Cada envase contiene: 2 Frascos ampolla + 2 jeringas con 4 agujas.

Conservar refrigerado a Temperatura entre 2°C y 8°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento

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

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

Disposición de aprobación:

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446 - (C1417DXH) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Tel:

www.kemexlab.com

Última revisión: sep-2023



Laboratorio Kemex S.A.
Natalia Alonso
M.N. 14071
Directora Técnica



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-20062200- KEMEX - Prospectos - Certificado N57.649.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.26 15:42:31 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.26 15:42:31 -03:00

Prospecto: información para el usuario

KEMFLUD®
Fulvestrant 250 mg

Solución inyectable-IM

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, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es KEMFLUD® y para qué se utiliza

KEMFLUD® contiene el principio activo fulvestrant, que pertenece al grupo de bloqueantes de estrógeno. Los estrógenos, un tipo de hormonas sexuales femeninas, pueden estar en algunos casos implicados en el desarrollo del cáncer de mama.

KEMFLUD® se utiliza

- solo, para tratar mujeres postmenopáusicas con un tipo de cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo, que es localmente avanzado o que se ha extendido a otras partes del cuerpo (metastásico) o,
- En combinación con palbociclib para tratar a mujeres con un tipo de cáncer de mama llamado cáncer de mama con receptor hormonal positivo, cáncer de mama con receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo, que está localmente avanzado o que se ha extendido a otras partes del cuerpo (metastásico). Las mujeres que no hayan llegado a la menopausia también serán tratadas con un medicamento llamado agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar KEFLUD®

No use KEMFLUD®

- si es alérgica a fulvestrant o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- si está embarazada o en periodo de lactancia
- si presenta problemas hepáticos graves

Laboratorio Kemex S.A.
Natalia Alonso
M.N. 14071
Directora Técnica

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar KEMFLUD® si algo de esto le aplica:

- problemas de riñón o hígado
- recuento bajo de plaquetas (que ayudan a la coagulación de la sangre) o alteraciones hemorrágicas
- problemas previos de coágulos sanguíneos
- osteoporosis (pérdida de densidad ósea)
- alcoholismo

Niños y adolescentes

KEMFLUD® no está indicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de KEMFLUD® con otros medicamentos

Informe a su médico, enfermero o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento.

En particular, debe decir a su médico si está utilizando anticoagulantes (medicamentos para prevenir los coágulos sanguíneos).

Embarazo y lactancia

No debe utilizar KEMFLUD® si está usted embarazada. Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras esté en tratamiento con KEMFLUD® y durante dos años después de su última dosis.

No debe dar el pecho mientras esté en tratamiento con KEMFLUD®.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que KEMFLUD® afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, si se siente cansada después del tratamiento no conduzca ni utilice máquinas.

KEMFLUD® contiene etanol (alcohol), es decir, hasta 500 mg por inyección, lo que equivale a 10 ml de cerveza u4 ml de vino por dosis.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades del hígado, o epilepsia.

KEMFLUD® contiene 500 mg de alcohol bencílico en cada inyección, equivalente a 100 mg/ml.

El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

KEMFLUD® contiene 750 mg de benzoato de bencilo en cada inyección, equivalente a 150 mg/ml

3. Cómo usar KEMFLUD®

La dosis recomendada es 500 mg de fulvestrant (dos inyecciones de 250 mg/5 ml) administrada una vez al mes con una dosis adicional de 500 mg administrada 2 semanas después de la dosis inicial.

Su médico o enfermero le administrará KEMFLUD® mediante una inyección intramuscular lenta en cada uno de sus glúteos.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Puede necesitar tratamiento médico urgente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad), incluyendo hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta
- Trombo embolismo (aumento del riesgo de coágulos sanguíneos)*
- Inflamación del hígado (hepatitis)
- Fallo hepático

Informe inmediatamente a su médico, farmacéutico o enfermero si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

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

- Reacciones en el lugar de la inyección, como dolor y/o inflamación
- Niveles anormales de enzimas hepáticas (en análisis de sangre)*
- Náuseas (sensación de malestar)
- Debilidad, cansancio*
- Dolor articular y musculoesquelético
- Sofocos
- Erupción cutánea
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad), incluyendo hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta

Todos los efectos adversos restantes:

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

- Dolor de cabeza
- Vómitos, diarrea o pérdida del apetito*
- Infecciones del tracto urinario
- Dolor de espalda*
- Aumento de bilirrubina (un pigmento de la bilis producido por el hígado)
- Trombo embolismo (aumento del riesgo de coágulos sanguíneos)*
- Niveles disminuidos de plaquetas (trombocitopenia)
- Hemorragia vaginal
- Dolor lumbar que se refleja en un lado de la pierna (ciática)
- Debilidad repentina, entumecimiento, hormigueo o pérdida de movimiento en su pierna, especialmente en un solo lado del cuerpo, problemas repentinos para caminar o de equilibrio (neuropatía periférica)

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

- Flujo vaginal espeso, blanquecino y candidiasis (infección)
- Hematoma y hemorragia en el lugar de la inyección
- Aumento de gamma-GT, un enzima hepático que se identifica en un análisis de sangre
- Inflamación del hígado (hepatitis)

- Fallo hepático
- Entumecimiento, hormigueo y dolor
- Reacciones anafilácticas

* Incluye efectos adversos para los cuales no se puede evaluar el papel exacto de KEMFLUD® debido a la enfermedad subyacente.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

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

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

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063
Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655
Hospital Dr. A. Posadas Te.: (011) 4654-6648/ 4658-7777 / 0800-3330160

Cualquier duda **CONSULTE A SU MEDICO**

5. Conservación de KEMFLUD®

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 el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar refrigerado a Temperatura entre 2°C y 8°C

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional Composición de KEMFLUD®

Composición de KEMFLUD®

- El principio activo es fulvestrant

Aspecto del producto y contenido del envase

KEMFLUD® es una solución viscosa, transparente, de incolora a amarilla.

Presentaciones: Cada envase contiene: 2 Frascos ampolla + 2 jeringas con 4 agujas.

Certificado N° 57649

Disposición de aprobación N°2156

Laboratorio Kemex S.A. Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) CABA

Director Técnico: Natalia Alonso -Farmacéutica

Fecha revisión sep-23

Laboratorio Kemex S.A.
Natalia Alonso
M.N. 14071
Directora Técnica





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-20062200- KEMEX -inf pacientes - Certificado N57.649

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.26 15:42:09 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.26 15:42:09 -03:00