



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-11947123-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2021-11947123-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NOLVADEX / TAMOXIFENO (citrato), Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / TAMOXIFENO (citrato) 10 mg; aprobada por Certificado N° 57335.

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 y Circular N° 4/13.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NOLVADEX / TAMOXIFENO (citrate), Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / TAMOXIFENO (citrate) 10 mg; el nuevo proyecto de rótulo obrante en el documento IF-2021-32597723-APN-DERM#ANMAT e IF-2021-32597655-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-32597594-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-32597472-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57335, 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 rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-11947123-APN-DGA#ANMAT

ML

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

(Blíster)

**Nolvadex®
Tamoxifeno 10 mg**

Vía oral

Industria Inglesa

Lote N°
Vencimiento:

AstraZeneca 



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-11947123 ROT PRIM

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.15 08:40:39 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.15 08:40:39 -03:00

**PROYECTO DE RÓTULO
(Estuche)**

Nolvadex
Tamoxifeno 10 mg
Comprimidos Recubiertos

Vía Oral

Venta bajo receta

Industria Inglesa

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene: tamoxifeno citrato 15,20 mg (equivalente a 10 mg de base). Excipientes: lactosa; almidón de maíz; gelatina; croscarmelosa sódica; estearato de magnesio; hidroxipropilmetilcelulosa; macrogol 300; dióxido de titanio.

INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO: Ver prospecto adjunto.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

País de procedencia: Reino Unido

Elaboración y acondicionamiento primario y secundario en: AstraZeneca UK Ltd., Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK 10 2 NA, Reino Unido.

Importado y distribuido por: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247 Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 35.365. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico

Nolvadex[®] es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Lote N°

Vencimiento:

AstraZeneca 



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-11947123 ROT

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.15 08:40:50 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.15 08:40:51 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO
(Prospecto para prescribir)**

Nolvadex®
Tamoxifeno 10 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Inglesa

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

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene: tamoxifeno citrato 15,20 mg (equivalente a 10 mg de base).
Excipientes: lactosa; almidón de maíz; gelatina; croscarmelosa sódica; estearato de magnesio; hidroxipropilmetilcelulosa; macrogol 300; dióxido de titanio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Código ATC: L02BA01
Antiestrógenos.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Nolvadex® está indicado para:

1. El tratamiento del cáncer de mamas.
2. El tratamiento de infertilidad por anovulación.
3. La prevención primaria del cáncer de mama en mujeres con riesgo moderado o alto. (ver Propiedades farmacodinámicas)

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Nolvadex® (tamoxifeno) es un medicamento no esteroide derivado del trifeniletileno que muestra un espectro complejo de efectos farmacológicos como antagonista o antagonista de estrógeno dependiendo del tipo de tejido en cual actúe. En pacientes con cáncer de mama, a nivel tumoral, el tamoxifeno actúa principalmente como un anti-estrógeno, evitando la unión del estrógeno a su receptor. En la práctica clínica, se reconoce que tamoxifeno conduce a reducciones en los niveles de colesterol total en sangre y lipoproteínas de baja densidad en mujeres postmenopáusicas del orden del 10–20%. El tamoxifeno no afecta adversamente la densidad mineral ósea.

Se desarrolló un ensayo no controlado en un grupo heterogéneo de 28 niñas de 2 a 10 años con Síndrome de McCune Albright (MAS), quienes recibieron 20 mg una vez al día hasta 12 meses de duración. Entre los pacientes que informaron sangrado vaginal durante el período antes del estudio, el 62% (13 de 21 pacientes) no informó sangrado durante un período de 6 meses y el 33% (7 de 21 pacientes) no informó sangrado vaginal durante la duración del ensayo. El volumen uterino medio aumentó después de 6 meses de tratamiento y se duplicó hacia el final del estudio de un año. Mientras que estos hallazgos están en línea con las propiedades farmacodinámicas del tamoxifeno, no se estableció una relación causal (ver *Advertencias y precauciones*). No existen datos de seguridad a largo plazo en niños. En particular, no se estudiaron los efectos a largo plazo del tamoxifeno sobre el crecimiento, pubertad y desarrollo general.

El estado del polimorfismo del CYP2D6 puede estar asociado con la variabilidad en la respuesta clínica al tamoxifeno. El estado metabolizador deficiente puede estar asociado con una reducción de la respuesta. Las consecuencias de los hallazgos para el tratamiento de los metabolizadores deficientes de CYP2D6 no se dilucidaron completamente (ver *Advertencias y precauciones*, *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades farmacocinéticas*)

Genotipo de CYP2D6

Los datos clínicos disponibles sugieren que los pacientes quienes son homocigotas para los alelos no funcionales de CYP2D6, pueden experimentar reducción del efecto del tamoxifeno en el tratamiento del cáncer de mama.

Los estudios disponibles se realizaron principalmente en mujeres postmenopáusicas (ver *Advertencias y precauciones y Propiedades farmacocinéticas*).

Reducción primaria del riesgo de cáncer de mama

Nolvadex[®] reduce, pero no elimina, el riesgo de cáncer de mama. En ensayos clínicos, **Nolvadex**[®] disminuyó la incidencia de tumores con receptores de estrógeno positivos, pero no alteró la incidencia de tumores con receptores de estrógenos negativos. El uso de **Nolvadex**[®] debe ser parte de un programa que incluya una vigilancia mamaria regular adaptada a cada mujer, teniendo en cuenta su riesgo de cáncer de mama.

Los ensayos de reducción del riesgo primario de cáncer de mama incluyen el Estudio Internacional de Intervención contra el Cáncer de Mama (IBIS-1), el estudio PI del Proyecto Adyuvante Quirúrgico Nacional de Mama e Intestino (NSABP P1) y el ensayo de quimioprevención del Royal Marsden Hospital (Royal Marsden). Todos los ensayos fueron ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo de tamoxifeno oral (20 mg por día) para la reducción primaria del riesgo de cáncer de mama en mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama. Las mujeres fueron tratadas durante 5 años (IBIS-1 y NSABP P1) u 8 años (Royal Marsden) y se les hizo un seguimiento por hasta un máximo 20 años.

Los ensayos IBIS-1, NSABP PI y Royal Marsden definieron el riesgo de cáncer de mama de manera diferente y reclutaron mujeres con riesgo de por vida moderado o alto: IBIS-1 incluyó mujeres con un riesgo relativo dos veces mayor si tenían entre 45 y 70 años, un riesgo relativo cuatro veces mayor si tenían entre 40 y 44 años, o un riesgo relativo diez veces mayor si tenían entre 35 y 39 años de edad; NSABP P1 incluyó mujeres \geq 60 años de edad o de 35 a 59 años de edad con un riesgo predicho de cáncer de mama a 5 años de por lo menos 1,66%, según se determinó utilizando un modelo de Gail modificado o antecedentes de Carcinoma Lobulillar In Situ (LCIS) o hiperplasia atípica; y Royal Marsden incluyó mujeres sanas de 30 a 70 años de edad con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en función de los antecedentes familiares.

En todos los ensayos se excluyeron a las mujeres con cáncer de mama (aparte del Carcinoma Lobulillar In Situ - LCIS), antecedentes de cáncer invasivo, embarazo y trombosis venosa profunda o embolia pulmonar actual o en el pasado. Otros criterios de exclusión relevantes incluyeron el uso actual de anticonceptivos orales (NSABP P1, Royal Marsden), la terapia de reemplazo hormonal reciente o actual (NSABP P1) y el uso actual de anticoagulantes (IBIS-1).

La mayoría de las mujeres en todos los ensayos tenían 59 años de edad o menos. En el NSABP PI se incluyó la mayor proporción de mujeres de 60 años de edad o más (30%). En el NSABP P1, la mayoría de las mujeres eran blancas (96%); la raza no se informó en los otros ensayos. Una proporción sustancial de mujeres en todos los ensayos eran premenopáusicas (46% en IBIS-1 y 65% en Royal Marsden) o menores de 50 años de edad (37% NSABP P1).

En la Tabla 1 se muestra un resumen de los criterios de ingreso clave para cada uno de los ensayos.

Tabla 1

Resumen de los Criterios Clave Utilizados para Seleccionar Pacientes en Cada Uno de los Estudios Principales

| Estudio | Criterios de Ingreso Clave |
|----------|--|
| IBIS 1 | 35 - 70 años de edad Sin cáncer invasivo previo (excepto cáncer de piel no melanoma) Riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama: <ul style="list-style-type: none"> • Por lo menos el doble en mujeres de 45 - 70 años de edad • Por lo menos cuatro veces en mujeres de 40 - 44 años de edad • Por lo menos diez veces en mujeres de 35 - 39 años de edad Calculado utilizando un modelo diseñado específicamente basado en los antecedentes familiares y los factores de riesgo estándar |
| NSABP P1 | > 35 años de edad Sin evidencia clínica de cáncer de mama Riesgo previsto a 5 años > 1,66% de desarrollar cáncer de mama según el modelo de Gail, o antecedentes de LCIS o hiperplasia atípica según un modelo de regresión logística multivariable |
| STAR | > 35 años de edad Riesgo previsto a 5 años > 1,66% de desarrollar cáncer de mama según el modelo de Gail |
| Marsden | 30 - 70 años de edad Sin evidencia clínica de cáncer de mama Mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama con base en los antecedentes familiares. |

Los resultados de eficacia de los ensayos se muestran en la Tabla 2, que incluye los resultados de un meta-análisis de los datos de las participantes individuales de más de 28.000 mujeres que fueron tratadas con tamoxifeno o placebo para la reducción primaria del riesgo de cáncer de mama. Los resultados de los ensayos individuales fueron en general coincidentes con los hallazgos del meta-análisis y los efectos de reducción del riesgo de tamoxifeno duraron más de 10 años después de finalizado el tratamiento.

Tabla 2

Resumen de los Resultados Clave de Eficacia y Seguridad de los Ensayos de Reducción del Riesgo Primario

| | Meta-análisis de Cuzicka | | IBIS-1b | | NSABP P1c | | Royal Marsden | |
|-------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|
| | Tamox n = 14.192 | Placebo n = 14.214 | Tamox n=3579 | Placebo n = 3575 | Tamox n = 6597 | Placebo n = 6610 | Tamox n = 1238 | Placebo n = 1233 |
| | Eventos | Eventos | Eventos | Eventos | Eventos | Eventos | Eventos | Eventos |
| Eficacia | HR (IC del 95%) | | HR (IC del 95%) | | RR (IC del 95%) | | HR (IC del 95%) | |
| Todo cáncer de mama | 431 (3,0%) | 634 (4,5%) | 251 (7,0%) | 350 (9,8%) | 205 (3,1%) | 343 (5,2%) | 96 (7,7%) | 113 (9,1%) |
| | 0,67 (0,59-0,76) | | 0,71 (0,60-0,83) | | NR | | 0,84 (0,64-1,10) | |
| Cáncer de mama invasivo | NR | | 214 (6,0%) | 289 (8,1%) | 145 (2,2%) | 250 (3,8%) | 82 (6,6%) | 104 (8,4%) |
| | | | 0,73 (0,61 - 0,87) | | 0,57 (0,46 - 0,70) | | 0,78 (0,58 - 1,04) | |
| Cánceres no invasivos | 77 | 112 | 35 | 53 | 60 | 93 | 14 | 9 |

| | | | | | | | | |
|---|------------------------|-----------------|--------------------------|---------------|--------------------|---------------|--------------------|---------------|
| | (0,5%) | (0,8%) | (1,0%) | (1,5%) | (0,9%) | (1,4%) | (1,1%) | (0,7%) |
| | 0,72 (0,57 - 0,92) | | 0,65 (0,43 - 1,00) | | 0,63 (0,45 - 0,89) | | NR | |
| Cánceres con receptor de estrógeno positivo | 219 (1,5%) | 396 (2,8%) | 160 (4,5%) | 238 (6,7%) | 70 (1,1%) | 182 (2,8%) | 53 (4,2%) | 86 (7,0%) |
| | 0,56 (0,47 - 0,67) | | 0,66 (0,54 - 0,81) | | 0,38 (0,28 - 0,50) | | 0,61 (0,43 - 0,86) | |
| Cánceres con receptor de estrógeno negativo | 116 (0,8%) | 103 (0,7%) | 50 (1,4%) | 47 (1,3%) | 56 (0,8%) | 42 (0,6%) | 24 (1,9%) | 17 (1,4%) |
| | 1,13 (0,86 - 1,49) | | 1,05 (0,71 - 1,57) | | 1,31 (0,86 - 2,01) | | 1,4 (0,7 - 2,6) | |
| Mortalidad por todas las causas | 1038 (2,3%*) | 1050 (2,5%*) | 182 (5,1%) | 166 (4,6%) | 126 (1,9%) | 114 (1,7%) | 54 (4,3%) | 54 (4,35%) |
| | (0,90 - 1,06) | | (0,88 - 1,37) | | (0,85 - 1,43) | | (0,68 - 1,44) | |
| Mortalidad por cáncer de mama | 30 (0,07%*) | 29 (0,07%*) | 31 (0,9%) | 26 (1,0%) | 12 (0,2%) | 11 (0,2%) | 12 (1,0%) | 9 (0,7%) |
| | 1,03* (0,55 - 1,92) | | OR 1,19 (0,68 - 2,10) | | NR | | NR | |

| Seguridad | Eventos | | | | | | | |
|----------------------------------|-------------------------------------|---------------|---------------------------------------|---------------|---|------------------|--------------|--------------|
| | OR o RR (IC del 95%) | | | | | | | |
| Cáncer de endometrio | 67 (0,5%) | 31 (0,2%) | 29 (0,8%) | 20 (0,6%) | 53 (0,8%) | 17 (0,3%) | 13 (1,0%) | 5 (0,4%) |
| | OR 2,18 (IC del 95% 1,39 - 3,42) | | OR 1,45 (IC del 95% 0,79 - 2,71) | | RR 3,28 (IC del 95% 1,87 - 6,03) | | NR | |
| Otros cánceres | 787 (1,8%) | 799 (1,9%) | 322 (9,0%) | 295 (8,3%) | NR | | 64 (5,1%) | 70 (5,6%) |
| | OR 0,98* (IC del 95% 0,89-1,08) | | NR | | NR | | NR | |
| Tromboembolismo venoso (TVP, EP) | 131 (0,9%) | 82 (0,6%) | 104 (2,9%) | 62 (1,7%) | TVP 49 (0,7%) | TVP 34 (0,5%) | 8 (0,6%) | 3 (0,2%) |
| | OR 1,60 (IC del 95% 1,21 -2,12) | | OR 1,70 (IC del 95% 1,22 - 2,37) | | TVP RR 1,44 (IC del 95% 0,91 - 2,30) EP RR 2,15 (IC del 95% 1,08 - 4,51) | | NR | |
| Accidente cerebrovascular | NR | | 30 (0,8%) | 28 (0,8%) | 71 (1,1%) | 50 (0,8%) | 7 (0,6%) | 9 (0,7%) |
| | NR | | OR 1,07 (IC del 95% 0,62 - 1,86) | | RR 1,42 (IC del 95% 0,97 - 2,08) | | NR | |
| Fracturas | 731 (5,2%) | 791 (5,6%) | 240 (6,7%) | 235 (6,6%) | 80 (1,2%) | 116 (1,8%) | 19 (1,5%) | 22 (1,8%) |
| | OR 0,92 (IC del 95% 0,83 - 1,02) | | RR 1,02** (IC del 95% 0,86 - 1,21) | | RR 0,68 (IC del 95% 0,51 - 0,92) | | NR | |

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza, HR = índice de riesgo, NS = no significativo, NR = no informado, placeb = placebo, RR = índice de riesgo, tamox = tamoxifeno.

^aCuzick 2013 fue un meta-análisis de los datos de participantes individuales de los ensayos de prevención primaria IBIS-1, NSABP P1 y Royal Marsden en mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama, y el ensayo italiano en mujeres con riesgo normal de cáncer de mama. La mediana de seguimiento fue de 65 meses.

^bLas participantes fueron tratadas con 20 mg de tamoxifeno durante 5 años; la mediana de seguimiento fue de 16 años.

^cLas participantes fueron tratadas con 20 mg de tamoxifeno durante 5 años; la mediana de seguimiento fue de 6 años

^dLas participantes fueron tratadas con 20 mg de tamoxifeno durante 8 años; la mediana de seguimiento fue de 13 años

* Este resultado es para los 9 estudios incluidos en el meta-análisis, no solo para los estudios de tamoxifeno, dado que no se informa solo para los estudios de tamoxifeno. No hubo heterogeneidad entre los estudios para esta categoría

**Este resultado es después de una mediana de seguimiento de 8 años en el estudio IBIS-1, dado que no todos los eventos adversos continuaron registrándose después de esto, dado que no se previó que se produjeran eventos más de 5 años después de la finalización del tratamiento.

La mortalidad fue una medida de resultado secundaria para los ensayos IBIS-1, NSABP P1 y Royal Marsden. Al comparar los brazos de tamoxifeno y placebo, no se encontraron diferencias significativas para la mortalidad en cada ensayo. Este resultado se puede deber a factores de confusión en estos ensayos, tales como tasas de eventos bajas, escasa potencia, selección minuciosa que conduce a la detección temprana de eventos y tratamientos posteriores para el cáncer de mama.

Uso concomitante de Terapia de Reemplazo Hormonal

En el ensayo IBIS-1 se encontró que tamoxifeno fue eficaz para reducir el riesgo de cáncer de mama en mujeres que no estaban recibiendo terapia de reemplazo hormonal. En el caso de las mujeres que recibieron terapia de reemplazo hormonal, no hubo una reducción significativa en el riesgo de desarrollar cánceres de mama invasivos: 110 en comparación con 124 (HR 0,88, IC del 95% 0,68 - 1,13, $p = 0,31$). Estos hallazgos fueron consistentes durante el período del estudio de 20 años. En el ensayo NSABP P1, las mujeres que estaban recibiendo terapia de reemplazo hormonal fueron excluidas del ensayo. El ensayo de Royal Marsden no tenía el poder de demostrar un efecto. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de tamoxifeno y terapia de reemplazo hormonal para la prevención primaria del cáncer de mama.

Efectos de la edad y el estado menopáusico

No se informaron efectos de tamoxifeno relacionados con la edad sobre la incidencia del cáncer de mama en los ensayos de reducción del riesgo primario. Los análisis por edad se realizaron en los análisis finales de los ensayos IBIS-1 y NSABP P1. En el ensayo IBIS-1, la incidencia de cáncer de mama disminuyó de forma significativa en el grupo de tamoxifeno en comparación con el grupo de placebo en mujeres ≤ 50 años y > 50 años de edad. En el ensayo NSABP P1, la incidencia de cáncer de mama invasivo se redujo de forma significativa en el grupo de tamoxifeno en comparación con el grupo de placebo en las mujeres ≤ 49 años, 50 a 59 años, y ≥ 60 años. Por lo tanto, en los ensayos no se informaron efectos de tamoxifeno relacionados con la edad sobre la incidencia del cáncer de mama.

Los análisis según el estado menopáusico se realizaron en el análisis de 96 meses del ensayo IBIS-1. En el ensayo IBIS-1, tamoxifeno redujo de forma significativa el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas en comparación con el placebo. Cabe señalar que el ensayo IBIS-1 no tenía el poder estadístico suficiente para detectar una diferencia específicamente en mujeres posmenopáusicas. En el ensayo NSABP P1, la

incidencia de cáncer de mama invasivo fue significativamente menor en el grupo de tamoxifeno en comparación con el de placebo en mujeres ≥ 60 años de edad, que habrían sido posmenopáusicas (40 en comparación con 80, RR 0,49, IC del 95%: 0,33 - 0,73).

Carcinoma lobulillar in situ e hiperplasia atípica

En el NSABP P1, hubo una reducción del riesgo de cáncer de mama del 75% en mujeres con antecedentes de hiperplasia atípica en comparación con una reducción del riesgo del 37% en mujeres sin antecedentes de hiperplasia atípica (RR 0,63; IC del 95%: 0,50 - 0,78). Las reducciones del riesgo para las mujeres con y sin carcinoma lobulillar in situ fueron similares.

Propiedades farmacocinéticas:

Después de la administración, el tamoxifeno se absorbe rápidamente con concentraciones séricas máximas obtenidas dentro de las 4–7 horas. Las concentraciones en estado estacionario (alrededor de 300 ng/ml) se alcanzan después de cuatro semanas de tratamiento con 40 mg diario. El medicamento tiene una alta unión proteica a la albúmina sérica (>99%). El metabolismo se produce por hidroxilación, desmetilación y conjugación, dando lugar a diversos metabolitos que tiene un perfil farmacológico similar al del compuesto original y de esta manera contribuyen al efecto terapéutico. La excreción ocurre principalmente a través de las heces y se calculó una vida media de eliminación de aproximadamente siete días para el medicamento en sí, mientras que para N-desmetiltamoxifeno, el metabolito circulante principal, es de 14 días.

En un estudio clínico donde niñas entre 2 y 10 años con Síndrome de McCune Albright (MAS) recibieron 20 mg de tamoxifeno una vez al día durante hasta 12 meses de duración, hubo una disminución dependiente de la edad en la depuración y un aumento de la exposición (AUC), (con valores hasta el 50% mayores en los pacientes más jóvenes) en comparación con los adultos.

El tamoxifeno se metaboliza principalmente a través de CYP3A4 a N-desmetil-tamoxifeno, que posteriormente se metaboliza por CYP2D6 a otro metabolito activo endoxifeno. En los pacientes que carecen de la enzima CYP2D6 las concentraciones de endoxifeno son aproximadamente 75% menores que en los pacientes con actividad normal de CYP2D6. La administración de fuertes inhibidores de CYP2D6 reduce los niveles de endoxifeno circulante hasta un grado similar.

Datos de seguridad preclínica

El tamoxifeno no resultó mutagénico en un rango de pruebas de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo*. El tamoxifeno fue genotóxico en algunas pruebas de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* en roedores. Se informaron tumores gonadales en ratones y tumores hepáticos en ratas que recibían tamoxifeno en estudios a largo plazo. La importancia clínica de estos hallazgos no se estableció.

El tamoxifeno es un medicamento sobre el que se obtuvo extensa experiencia clínica.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología

1. Cáncer de mama

Adultos

La dosis diaria recomendada de tamoxifeno es normalmente 20 mg. No se demostraron beneficios adicionales, en términos de demora de la recurrencia o mejoría de la sobrevida en pacientes, con dosis mayores. La evidencia sustancial que respalda el uso del tratamiento

con 30–40 mg por día no está disponible, aunque estas dosis se utilizaron en algunos pacientes con enfermedad avanzada.

Personas de edad avanzada

Se utilizaron regímenes de dosificación similares de **Nolvadex**[®] en pacientes de edad avanzada con cáncer de mama y en algunos de estos pacientes se utilizó como tratamiento único.

2. Infertilidad por anovulación

Antes de comenzar cualquier curso de tratamiento, ya sea inicial o posterior, se debe excluir la posibilidad de embarazo. En las mujeres que menstrúan regularmente, pero con ciclos anovulatorios, el curso inicial del tratamiento consta de 20 mg administrados diarios en el segundo, tercer, cuarto y quinto día del ciclo menstrual. Si los registros de temperatura basal insatisfactoria o la mucosidad cervical preovulatoria deficiente indican que este curso inicial de tratamiento no ha sido exitoso, se pueden administrar cursos adicionales durante los siguientes períodos menstruales, aumentando la dosis a 40 mg y luego a 80 mg diarios.

En las mujeres que no están menstruando regularmente, el curso inicial puede comenzar cualquier día. Si no hay signos de ovulación demostrables, entonces se puede comenzar un siguiente curso de tratamiento 45 días después, con el aumento de la dosis anteriormente mencionado. Si una paciente responde con menstruación, entonces el siguiente curso de tratamiento comienza el segundo día del ciclo.

3. Prevención primaria del cáncer de mama

El tratamiento con **Nolvadex**[®] para la prevención primaria del cáncer de mama solo debe iniciarlo un médico con experiencia en prescribir para esta indicación, y como parte de un plan de vía de atención compartida, con la identificación, el tratamiento y el seguimiento adecuados de la paciente.

La dosis recomendada es de 20 mg al día durante 5 años para aquellas mujeres con riesgo moderado o alto. No hay datos suficientes para respaldar una dosis más alta o un período de uso más prolongado.

Antes de comenzar el tratamiento, es esencial una evaluación de los posibles beneficios y riesgos, incluido el cálculo del riesgo de una paciente de desarrollar cáncer de mama de acuerdo con los lineamientos locales y las herramientas de evaluación de riesgos. Hay disponibles algoritmos validados que calculan el riesgo de cáncer de mama en función de características tales como la edad, los antecedentes familiares, los factores genéticos, los factores reproductivos y los antecedentes de enfermedad de las mamas.

El uso de **Nolvadex**[®] debe ser parte de un programa que incluya una vigilancia mamaria regular adaptada a cada mujer individual, teniendo en cuenta su riesgo de cáncer de mama.

Población pediátrica

El uso de **Nolvadex**[®] no está recomendado en niños. No se estableció aún la seguridad y eficacia de **Nolvadex**[®] en niños (ver *Propiedades farmacodinámicas* y *Propiedades farmacocinéticas*).

Método de administración

Para administración por vía oral.

CONTRAINDICACIONES:

Nolvadex[®] no debe utilizarse en los siguientes casos:

- embarazo. Las pacientes premenopaúsicas deben ser cuidadosamente examinadas antes del tratamiento por cáncer de mama o infertilidad para excluir la posibilidad de embarazo (ver *Fertilidad, embarazo y lactancia*).
- hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

- tratamiento concurrente con anastrozol (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).
- tratamiento por infertilidad. Pacientes con antecedentes personal o familiar de eventos tromboembólicos venosos idiopáticos confirmados o un defecto genético conocido.
- prevención primaria del cáncer de mama. Mujeres con antecedentes de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Mujeres que requieran terapia anticoagulante de tipo cumarínico concomitante (ver *Advertencias y Precauciones e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

La menstruación se suprime en una proporción de mujeres premenopáusicas que reciben **Nolvadex**[®] para el tratamiento del cáncer de mama.

Se informó un aumento de la incidencia de cambios en el endometrio que incluyen hiperplasia, pólipos, cáncer y sarcoma uterino (en su mayoría tumores Mullerianos mixtos malignos), en asociación con el tratamiento con **Nolvadex**[®]. El mecanismo subyacente no se conoce, pero puede estar relacionado con el efecto del **Nolvadex**[®] similar al del estrógeno.

Hay varios factores que influyen en el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio, y la mayoría de los factores de riesgo afectan los niveles de estrógeno. Por lo tanto, el tratamiento con **Nolvadex**[®] puede aumentar la incidencia de cáncer de endometrio. Además, otros factores de riesgo incluyen obesidad, nuliparidad, diabetes mellitus, síndrome de ovario poliquístico y TRH con estrógenos solamente. Con el aumento de la edad también existe el riesgo general de cáncer de endometrio. Cualquier paciente que recibe o haya recibido previamente **Nolvadex**[®] que informa síntomas ginecológicos anormales, especialmente sangrado vaginal, o quien presenta irregularidades menstruales, secreción vaginal y síntomas tales como dolor o presión pélvica se deben investigar rápidamente.

Se informó una cantidad de segundos tumores primarios, que ocurrieron en otros sitios fuera del endometrio y la mama contralateral, en ensayos clínicos, después del tratamiento de pacientes con cáncer de mama con tamoxifeno. No se estableció relación causal y la importancia clínica de estas observaciones se desconoce.

Tromboembolia venosa (VTE)

- Se demostró un aumento de 2–3- veces en el riesgo de VTE en mujeres sanas tratadas con tamoxifeno (ver *Reacciones adversas*).
- En pacientes con *cáncer de mama*, los médicos que prescriben deben obtener antecedentes detallados con respecto a la historia personal y familiar de VTE del paciente. Si se sugiere un riesgo protrombótico, se debe evaluar a los pacientes para determinar los factores trombofílicos. Se debe asesorar a los pacientes que tengan resultado positivo de la prueba con respecto a su riesgo trombótico. La decisión de utilizar tamoxifeno en estos pacientes se debe basar en el riesgo general para el paciente. En pacientes seleccionados, el uso de tamoxifeno con anticoagulación profiláctica puede estar justificada (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*)
- El riesgo de VTE aumenta además por obesidad grave, edad avanzada, y todos los demás factores de riesgo para VTE. Los riesgos y beneficios deben considerarse cuidadosamente para *todos* los pacientes antes del tratamiento con tamoxifeno. En los pacientes con *cáncer de mamas*, este riesgo también aumenta por la quimioterapia concomitante (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). La profilaxis anticoagulante a largo plazo puede justificarse para algunos pacientes con *cáncer de mamas* que tienen múltiples factores de riesgo para VTE.

- Cirugía e inmovilidad: para los pacientes que reciben tratamiento por *infertilidad*, se debe interrumpir la administración de tamoxifeno al menos 6 semanas antes de la cirugía o inmovilidad a largo plazo (cuando fuera posible) y reiniciar sólo cuando el paciente deambule completamente. Para los pacientes con *cáncer de mama*, el tratamiento con tamoxifeno sólo debe detenerse si el riesgo de trombosis producida por tamoxifeno claramente supera los riesgos asociados con la interrupción del tratamiento. Todos los pacientes deben recibir medidas profilácticas adecuadas para la trombosis y deben incluir medidas de compresión graduadas para el período de hospitalización, deambulación temprana y si fuera posible, tratamiento anticoagulante.
- Si *algún* paciente presenta VTE, debe interrumpirse el tratamiento con tamoxifeno inmediatamente y se deben iniciar las medidas antitrombóticas adecuadas. En los pacientes que están recibiendo tratamiento por *infertilidad*, el tratamiento con tamoxifeno no debe reiniciarse a menos que haya una explicación alternativa convincente para su evento trombótico. En los pacientes que recibieron tamoxifeno para el *cáncer de mama*, la decisión de reiniciar el tratamiento con tamoxifeno debe realizarse con respecto al riesgo general para el paciente. En pacientes seleccionados con *cáncer de mama*, puede justificarse el uso continuo de tamoxifeno con anticoagulación profiláctica.
- Se debe aconsejar a *todos* los pacientes que se comuniquen con su médico inmediatamente si reconocen algún síntoma de VTE.

En la reconstrucción de mamas microquirúrgica diferida **Nolvadex**[®] puede aumentar el riesgo de complicaciones del injerto microvascular.

En un ensayo no controlado llevado a cabo en 28 niñas de 2–10 años de edad con Síndrome de McCune Albright (MAS), quienes recibieron 20 mg una vez al día durante hasta 12 meses, el volumen uterino medio aumentó después de 6 meses de tratamiento y se duplicó al final del estudio de un año. Mientras que este hallazgo concuerda con las propiedades farmacodinámicas del tamoxifeno, no se estableció una relación causal (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

En la bibliografía se demostró que los metabolizadores deficientes de CYP2D6 tienen un nivel plasmático menor de endoxifeno, uno de los metabolitos activos más importantes del tamoxifeno (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

Los medicamentos concomitantes que inhiben CYP2D6 pueden conducir a concentraciones reducidas del metabolito activo endoxifeno. Por lo tanto, los potentes inhibidores de CYP2D6 (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina, quinidina, cinacalcet o bupropión) deben evitarse siempre que sea posible durante el tratamiento con tamoxifeno (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades farmacocinéticas*).

Nolvadex[®] contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Muy raramente se informó hipersensibilidad a la radiación en pacientes administrados con **Nolvadex**[®] quienes han recibido radioterapia previa. Esta reacción habitualmente es reversible después de la cesación temporaria del tratamiento y la reexposición puede provocar una reacción más leve. El tratamiento con **Nolvadex**[®] se continuó en la mayoría de los casos.

Nolvadex[®] contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "exento de sodio".

Precauciones adicionales relacionadas con la reducción primaria del riesgo de cáncer de mama

La terapia con **Nolvadex**[®] para esta indicación se ha asociado con poca frecuencia con efectos secundarios serios tales como embolia pulmonar y cáncer de útero (tanto adenocarcinoma de endometrio como sarcoma uterino). En ensayos que comparan tamoxifeno con placebo para la reducción de la incidencia del cáncer de mama en mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama, el uso de tamoxifeno se asoció con un mayor riesgo de eventos adversos serios y a veces mortales, incluido el cáncer de endometrio (aproximadamente 4 casos por 1000 mujeres durante 5 años de uso) y eventos tromboembólicos (incluida la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar). También se pueden producir efectos secundarios menos serios tales como sofocos, flujo vaginal, irregularidades menstruales y afecciones ginecológicas. También aumentaron las afecciones no ginecológicas tales como cataratas (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Si se considera que los beneficios del tratamiento superan los riesgos depende de la edad, los antecedentes médicos y el nivel de riesgo del cáncer de mama de la mujer (ver *Advertencias y Precauciones, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades Farmacodinámicas*).

En los estudios de prevención primaria, debido al número limitado de pacientes con una mutación BRCA confirmada, existe incertidumbre sobre el beneficio absoluto en estas pacientes tratadas con tamoxifeno para la prevención primaria del cáncer de mama.

También se encontró que las afecciones ginecológicas benignas (incluidos pólipos endometriales, endometriosis y quistes de ovario) y los procedimientos ginecológicos (que incluyen histeroscopia, dilatación y legrado e hysterectomía) se producen con mayor frecuencia con el uso de tamoxifeno.

Cualquier mujer que reciba o haya recibido anteriormente **Nolvadex**[®] para la reducción del riesgo debe ser investigada de inmediato si desarrolla algún síntoma ginecológico anormal, especialmente sangrado vaginal no menstrual.

Los riesgos de la terapia con tamoxifeno son en general menores en las mujeres más jóvenes que en las mujeres mayores. En los ensayos de prevención primaria, a diferencia de las mujeres de 50 años de edad o más, las mujeres menores de 50 años no tuvieron un mayor riesgo de cáncer de endometrio o embolia pulmonar y el mayor riesgo de trombosis venosa profunda fue pequeño y se limitó al período de tratamiento.

Cuando se considera para la reducción primaria del riesgo de cáncer de mama, **Nolvadex**[®] está contraindicado en mujeres que requieren terapia anticoagulante tipo cumarina concomitante o en mujeres con antecedentes de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar (ver *Contraindicaciones e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). En mujeres que no tienen antecedentes de eventos tromboembólicos, pero que tienen un mayor riesgo de eventos tromboembólicos, se deben considerar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tamoxifeno para la reducción primaria del riesgo de cáncer de mama. Los factores de riesgo de eventos tromboembólicos incluyen tabaquismo, inmovilidad y antecedentes familiares de trombosis venosa; un factor de riesgo adicional son los anticonceptivos orales concomitantes o la terapia de reemplazo hormonal, que no se recomienda en mujeres que toman tamoxifeno. En las mujeres que reciben tamoxifeno para la reducción primaria del riesgo de cáncer de mama, tamoxifeno se debe interrumpir aproximadamente 6 semanas antes de someterse a una cirugía electiva para reducir el riesgo de eventos tromboembólicos. También se debe considerar discontinuar tamoxifeno durante los períodos de inmovilidad.

En las mujeres premenopáusicas el uso de tamoxifeno para reducir el riesgo de cáncer de mama se ha asociado con una densidad ósea disminuida. No se conoce si esto puede resultar en un mayor riesgo de fracturas. Las mujeres premenopáusicas que toman tamoxifeno por este motivo deben ser informadas sobre las medidas para mantener la salud ósea.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Cuando **Nolvadex**[®] se utiliza en combinación con anticoagulantes similares a la cumarina, puede ocurrir un aumento significativo en el efecto anticoagulante. Cuando se inicia dicha coadministración, se recomienda el monitoreo cuidadoso del paciente.

Cuando **Nolvadex**[®] se utiliza en combinación con agentes citotóxicos para el tratamiento del cáncer de mamas, existe un aumento del riesgo que ocurran eventos tromboembólicos (ver *Advertencias y precauciones* y *Reacciones adversas*). Debido a este aumento en el riesgo de VTE, se debe considerar la profilaxis para trombosis para estos pacientes durante el período de quimioterapia concomitante.

El uso de tamoxifeno en combinación con anastrozol como tratamiento adyuvante no demostró mejoría de la eficacia en comparación con tamoxifeno solo.

Debido a que **Nolvadex**[®] se metaboliza mediante el citocromo P450 3A4, es necesario tener precaución cuando se coadministra con otros medicamentos, tales como rifampicina, conocida por inducir esta enzima mientras que los niveles de tamoxifeno pueden disminuir. La importancia clínica de esta reducción se desconoce.

La interacción farmacocinética con los inhibidores de CYP2D6, que muestran una reducción en el nivel plasmático de un metabolito activo de tamoxifeno, 4-hidroxi-N-desmetiltamoxifeno (endoxifeno), se informó en la bibliografía.

La interacción farmacocinética con los inhibidores de CYP2D6, que muestra una reducción del 65-75% en los niveles plasmáticos de una de las formas más activas del medicamento, es decir, endoxifeno, se informó en la bibliografía. Se informó la reducción de la eficacia de tamoxifeno con el uso concomitante de algunos antidepresivos SSRI (por ejemplo, paroxetina) en algunos estudios. Ya que no se puede excluir una reducción del efecto de tamoxifeno, la coadministración con potentes inhibidores de CYP2D6 (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina, quinidina, cinacalcet o bupropión) debe evitarse siempre que sea posible (ver *Advertencias y precauciones* y *Propiedades farmacocinéticas*).

Prevención primaria del riesgo de cáncer de mama

En mujeres que reciben tamoxifeno para la prevención primaria del cáncer de mama, el uso de anticoagulantes de tipo cumarina está contraindicado (véanse las secciones *Contraindicaciones* y *Advertencias y Precauciones*).

Existe alguna evidencia de que la terapia de reemplazo hormonal puede reducir la eficacia de tamoxifeno y no se recomienda el uso concomitante de tamoxifeno y anticonceptivos hormonales orales. Por lo tanto, no se recomienda el uso de terapia de reemplazo hormonal o anticonceptivos hormonales orales para controlar los efectos secundarios de tamoxifeno (ver *Propiedades Farmacodinámicas*).

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Mujeres con capacidad de concebir

Se debe advertir a las mujeres que no se queden embarazadas mientras toman **Nolvadex**[®], y durante los nueve meses posteriores a la interrupción de la terapia y deben utilizar

métodos anticonceptivos de barrera u otros métodos anticonceptivos no hormonales si son sexualmente activas. Las pacientes premenopáusicas deben ser examinadas cuidadosamente antes del tratamiento para descartar un embarazo. Se debe informar a las mujeres sobre los riesgos potenciales para el feto, si quedan embarazadas mientras toman **Nolvadex**[®] o dentro de los nueve meses posteriores a la interrupción de la terapia.

Embarazo

Nolvadex[®] no debe administrarse durante el embarazo. Hubo una pequeña cantidad de informes de abortos espontáneos, defectos de nacimiento y muertes fetales después de que mujeres tomaron **Nolvadex**[®], aunque no se estableció una relación causal.

Los estudios de toxicología reproductiva en las ratas, conejos y monos no mostraron potencial teratogénico.

En modelos de roedores de desarrollo del tracto reproductor fetal, el tamoxifeno estuvo asociado con cambios similares a los causados por el estradiol, etinilestradiol, clomifeno y dietilestilbestrol (DES). Si bien la importancia clínica de estos cambios se desconoce, algunos de ellos, especialmente la adenosis vaginal, son similares a los observados en mujeres jóvenes expuestas a DES *in útero* y que tienen un riesgo 1 en 1.000 de desarrollar carcinoma de células claras de la vagina o cuello uterino. Sólo una pequeña cantidad de mujeres embarazadas se expusieron al tamoxifeno. No se informó que dicha exposición provoque posterior adenosis vaginal o carcinoma de células claras de la vagina o el cuello uterino en mujeres jóvenes expuestas *in útero* al tamoxifeno.

Lactancia

Se desconoce si **Nolvadex**[®] se excreta en la leche humana y, por lo tanto, no se recomienda la administración del medicamento durante la lactancia. La decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar **Nolvadex**[®] debe tener en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas:

Es improbable que **Nolvadex**[®] afecte la capacidad de los pacientes para conducir u operar maquinaria. Sin embargo, se informó fatiga con el uso de **Nolvadex**[®] y se debe tener precaución al conducir o utilizar maquinaria mientras persistan tales síntomas.

REACCIONES ADVERSAS:

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes definiciones se aplican a la incidencia de efectos indeseables: Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

A menos que se especifique lo contrario, las siguientes categorías de frecuencia se calcularon a partir de una cantidad de eventos adversos informados en un estudio fase III amplio realizado en 9.366 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mamas operable durante 5 años y a menos que se especifique lo contrario, no se tuvo en cuenta la frecuencia dentro del grupo de tratamiento comparativo o si el investigador la consideró relacionada con la medicación en estudio.

Los hallazgos de seguridad en los ensayos de prevención del cáncer de mama parecieron ser consistentes en general con el perfil de seguridad establecido de tamoxifeno.

Tabla 3 Reacciones Adversas al Medicamento (ADR) observadas con Nolvadex[®]

| Frecuencia | Clasificación por Sistema Orgánico (SOC) | ADR |
|--|---|--|
| Muy frecuente (≥1/10) | <i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i> | • Retención de líquidos |
| | <i>Trastornos vasculares</i> | • Sofocos |
| | <i>Trastornos gastrointestinales</i> | • Náuseas |
| | <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | • Exantema |
| | <i>Trastornos del sistema reproductivo y mamario</i> | • Sangrado vaginal |
| | | • Secreción vaginal |
| <i>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</i> | • Fatiga | |
| Frecuente (≥1/100 a <1/10) | <i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</i> | • Fibromas uterinos |
| | <i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i> | • Anemia |
| | <i>Trastornos del sistema inmune</i> | • Reacciones de hipersensibilidad |
| | <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | • Eventos cerebrovasculares isquémicos |
| | | • Dolor de cabeza |
| | | • Aturdimiento |
| | | • Trastornos sensoriales (incluyendo parestesia y disgeusia) |
| | <i>Trastornos oculares</i> | • Cataratas |
| | | • Retinopatía |
| | <i>Trastornos gastrointestinales</i> | • Vómitos • Diarrea • Constipación |
| <i>Trastornos hepatobiliares</i> | • Cambios en las enzimas hepáticas | |
| | • Hígado graso | |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | • Alopecia | |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i> | • Calambres en la pierna • Mialgia | |

| Frecuencia | Clasificación por Sistema Orgánico (SOC) | ADR |
|---|---|--|
| | <i>Trastornos del sistema reproductivo y mamario</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Prurito vulvar • Cambios en el endometrio (incluyendo hiperplasia y pólipos) |
| | <i>Investigaciones</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de los triglicéridos |
| | <i>Términos de SOC múltiple</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Eventos tromboembólicos (incluyendo trombosis de vena profunda, trombosis microvascular y embolia pulmonar) |
| Infrecuente (≥1/1.000 a <1/100) | <i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de endometrio |
| | <i>trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia • Leucopenia |
| | <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Hipercalcemia (en pacientes con metástasis ósea) |
| | <i>Trastornos oculares</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Trastornos visuales |
| | <i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Neumonitis intersticial |
| | <i>Trastornos gastrointestinales</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Pancreatitis |
| | <i>Trastornos hepatobiliares</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Cirrosis del hígado |
| Raro (≥1/10.000 a <1/1.000) | <i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Sarcoma uterino (en su mayoría tumores malignos mezclados con Mullerianos)^a • Exacerbación del tumor^a |
| | <i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia • Agranulocitosis |
| | <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Neuritis óptica |
| | <i>Trastornos oculares</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Cambios córneos • Neuropatía óptica^a |
| | <i>Trastornos hepatobiliares</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis • Colestasis^a • Fallo hepático^a |

| Frecuencia | Clasificación por Sistema Orgánico (SOC) | ADR |
|--------------------------------|--|---|
| | | • Lesión hepatocelular ^a |
| | | • Necrosis hepática ^a |
| | <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | • Angioedema |
| | | • Síndrome de Steven-Johnsons ^a |
| | | • Vasculitis cutánea ^a |
| | | • Penfigoide bulloso ^a |
| | | • Eritema multiforme ^a |
| | <i>Trastornos del sistema reproductivo y mamario</i> | • Endometriosis ^a |
| | | • Inflamación del ovario quístico ^a |
| • Pólipos vaginales | | |
| Muy raro (<1/10.000) | <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | • Lupus cutáneo eritematoso ^b |
| | <i>Trastornos congénitos, familiares y genéticos</i> | • Porfiria cutánea tarda ^b |
| | <i>lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento</i> | • Hipersensibilidad a la radiación ^b |

^a Esta reacción adversa al medicamento no se informó en el grupo de tamoxifeno (n= 3.094) del estudio anterior; sin embargo, se informó en otros ensayos o de otras fuentes. La frecuencia se calculó utilizando el límite superior del intervalo de confianza del 95% para la estimación puntual (en base a 3/X, donde X representa el tamaño de la muestra total, por ejemplo 3.094). Esto se calcula como 3/3094 que se equipara a una categoría de frecuencia de 'raro'.

^b El evento no se observó en otros estudios clínicos importantes. La frecuencia se calculó utilizando el límite superior del intervalo de confianza del 95% para la estimación puntual (en base a 3/X, donde X representa el tamaño de la muestra total de 13.357 pacientes en los estudios clínicos principales). Esto se calculó como 3/13.357 que se equipara a una categoría de frecuencia de 'muy raro'.

Los efectos secundarios se pueden clasificar ya sea como debido a la acción farmacológica del medicamento, por ejemplo sofocos, sangrado vaginal, secreción vaginal, prurito vulvar y exacerbación del tumor, o como efectos secundarios más generales, por ejemplo intolerancia gastrointestinal, dolor de cabeza, aturdimiento y ocasionalmente, retención de líquidos y alopecia.

Cuando los efectos secundarios son graves, puede ser posible controlarlos a través de una simple reducción de la dosis (hasta como máximo 20 mg/día) sin pérdida del control de la enfermedad. Si los efectos secundarios no responden a esta medida, puede ser necesario detener el tratamiento.

Se informaron exantemas cutáneos (incluyendo informes raros de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis cutánea y penfigoide bulloso) y frecuentemente reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Poco frecuentemente, los pacientes con metástasis ósea han desarrollado hipercalcemia al iniciar el tratamiento.

Los casos de trastornos visuales, incluyendo informes poco comunes de cambios en la córnea e informes frecuentes de retinopatía se describieron en los pacientes que recibieron tratamiento de **Nolvadex**[®]. Se informaron cataratas frecuentemente en asociación con la administración de **Nolvadex**[®].

Se informaron casos de neuropatía óptica y neuritis óptica en los pacientes que recibían tamoxifeno y, en una pequeña cantidad de casos, ocurrió ceguera.

Los trastornos sensoriales (incluyendo parestesia y disgeusia) se informaron frecuentemente en pacientes que recibían **Nolvadex**[®].

Se informó fibroma uterino, endometriosis y otros cambios en el endometrio incluyendo hiperplasia y pólipos.

Se informaron disminuciones en el recuento de plaquetas, generalmente hasta 80.000 a 90.000 por mm³ pero ocasionalmente menor, en pacientes que tomaban tamoxifeno para el cáncer de mama.

Se observó leucopenia después de la administración de **Nolvadex**[®], a veces asociado con la anemia y/o trombocitopenia. Se informó neutropenia en pocas ocasiones; ésta a veces puede ser severa, y se informaron muy pocos casos de agranulocitosis.

Existe evidencia de eventos cerebrovasculares isquémicos y eventos tromboembólicos, incluyendo trombosis de vena profunda, trombosis microvascular y embolia pulmonar, que ocurrió frecuentemente durante el tratamiento con tamoxifeno (ver *Contraindicaciones, Advertencias y precauciones e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Cuando **Nolvadex**[®] se utiliza en combinación con agentes citotóxicos, existe un aumento del riesgo que ocurran eventos tromboembólicos.

Se informaron frecuentemente calambres en las piernas y mialgia en pacientes que recibían **Nolvadex**[®].

Poco frecuentemente se informaron casos de neumonitis intersticial.

Nolvadex[®] se asoció con cambios en los niveles de las enzimas hepáticas y con un espectro de anomalías hepáticas más graves que en algunos casos fueron mortales, incluyendo hígado graso, colestasis y hepatitis, fallo hepático, cirrosis, y, lesión hepatocelular (incluyendo necrosis hepática).

Frecuentemente se puede asociar la elevación de los niveles de triglicéridos, en algunos casos con pancreatitis, con el uso de **Nolvadex**[®].

Raramente se observaron inflamaciones de quistes ováricos en mujeres que recibían **Nolvadex**[®].

Raramente se observaron pólipos vaginales en mujeres que recibían **Nolvadex**[®].

Muy raramente se observó lupus cutáneo eritematoso en pacientes que recibían **Nolvadex**[®].

Muy raramente se observó porfiria cutánea tarda en pacientes que recibían **Nolvadex**[®].

Muy frecuentemente se informó fatiga en pacientes que tomaban **Nolvadex**[®].

Muy raramente se observó Hipersensibilidad a la Radiación en pacientes que recibían **Nolvadex**[®].

Se informaron poco frecuentemente incidencias de cáncer de endometrio y raras instancias de sarcoma uterino (principalmente tumores Mullerianos mixtos malignos) en asociación con el tratamiento con **Nolvadex**[®].

Prevención primaria del riesgo de cáncer de mama

Los eventos adversos más frecuentes informados en estudios en mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama, y que se producen con más frecuencia durante el tratamiento con

tamoxifeno que con placebo, fueron los asociados específicamente con la acción farmacológica de tamoxifeno, tales como síntomas vasomotores (sofocos, sudores nocturnos), anomalías/ irregularidades menstruales, secreción vaginal y sequedad vaginal. En los ensayos de prevención primaria, tamoxifeno aumentó de forma significativa la incidencia de cáncer de endometrio, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en comparación con el placebo, si bien el aumento absoluto del riesgo fue pequeño. El riesgo de desarrollar cataratas también aumentó de forma significativa con tamoxifeno.

Mujeres menores de 50 años de edad

Un meta-análisis de ensayos de reducción del riesgo estratificados por edad mostró que, si bien las mujeres mayores de 50 años de edad en la aleatorización tenían un riesgo significativamente mayor de cáncer de endometrio en comparación con el placebo (RR 3,32; IC del 95%: 1,95 - 5,67; $p < 0,0001$), las mujeres menores de 50 años de edad no lo tuvieron (RR 1,19; IC del 95%: 0,53 - 2,65; $p = 0,6$). De manera similar, las mujeres menores de 50 años no tuvieron un riesgo significativamente mayor de embolia pulmonar en comparación con el placebo (RR 1,16; IC del 95%: 0,55 - 2,43; $p = 0,60$) y su riesgo de trombosis venosa profunda solo aumentó de forma significativa durante la fase de tratamiento activo. (RR 2,30; IC del 95%: 1,23 - 4,31; $p = 0,009$) pero no después de finalizado el tratamiento.

Afecciones ginecológicas y procedimientos

En los ensayos controlados con placebo de uso de tamoxifeno para la reducción primaria del riesgo de cáncer de mama, las afecciones ginecológicas benignas y los procedimientos se informaron con mayor frecuencia con tamoxifeno. En el ensayo IBIS-1 se encontró que en 3573 mujeres que tomaban tamoxifeno en comparación con 3566 mujeres que en tratamiento con placebo, las siguientes afecciones ginecológicas y procedimientos eran más frecuentes en las mujeres que tomaban tamoxifeno: sangrado anormal (842 en comparación con 678, $p < 00001$); pólipos endometriales (130 en comparación con 65, $p < 0,0001$); quistes de ovario (101 en comparación con 42, $p < 00001$); histeroscopia (228 en comparación con 138, $P < 0,0001$); ecografía pélvica (209 en comparación con 132, $p < 00001$); dilatación y legrado (178 en comparación con 94, $p < 00001$); histerectomía (154 en comparación con 104, $p = 0002$) y ooforectomía (103 en comparación con 67, $p = 0006$).

Informes de reacciones adversas sospechosas

El informe de reacciones adversas sospechosas después de la autorización del medicamento es importante. Esto permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que informen cualquier reacción adversa sospechosa.

SOBREDOSIS:

Teóricamente, se espera que una sobredosis provoque un aumento de los efectos secundarios farmacológicos anteriormente mencionados. Las observaciones en animales muestran que la sobredosis extrema (100–200 veces la dosis diaria recomendada) puede producir efectos estrogénicos.

Existen informes en la bibliografía que la administración de la dosis estándar de **Nolvadex®** en varios momentos puede estar asociada con la prolongación del intervalo QT del ECG.

No existe antídoto específico para la sobredosis, y el tratamiento debe ser sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES: Envases conteniendo 30, 50, 100 y 250 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso exclusivo hospitalario.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN: Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

País de procedencia: Reino Unido

Elaboración y acondicionamiento primario y secundario en: AstraZeneca UK Ltd., Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK 10 2 NA, Reino Unido.

Importado y distribuido por: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 35.365. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Nolvadex® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT N°



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-11947123 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.15 08:40:22 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.15 08:40:23 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO (Información para el paciente)

Nolvadex®
Tamoxifeno 10 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Inglesa

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

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede necesitar volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo dé a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si presentan los mismos síntomas que los suyos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **Nolvadex®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar **Nolvadex®**
3. Cómo tomar **Nolvadex®**
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar **Nolvadex®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Nolvadex® y para qué se utiliza

El nombre del medicamento es **Nolvadex®**. **Nolvadex®** contiene un principio activo llamado tamoxifeno, que pertenece a un grupo de medicamentos llamados 'antiestrógenos'.

El estrógeno es una sustancia natural en el organismo conocido como una 'hormona sexual'. **Nolvadex®** funciona bloqueando los efectos del estrógeno.

Para que se utiliza **Nolvadex®**

- **Nolvadex®** se utiliza para tratar el cáncer de mamas.
- También se puede utilizar para tratar la infertilidad provocada por trastornos de la ovulación.
- **Nolvadex®** también puede reducir el riesgo de desarrollar cáncer de mama en aquellas mujeres que tienen una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama (su riesgo). Es importante que su médico calcule su riesgo de desarrollar cáncer de mama y analice el resultado con usted antes de comenzar el tratamiento. Hay una serie de herramientas específicas disponibles para calcular el riesgo de cáncer de mama, con base en información tal como su edad, antecedentes familiares, genética, factores reproductivos (por ejemplo, edad en la que comenzaron y finalizaron los períodos, si tuvo hijos o no, recibió o se encuentra recibiendo terapia de reemplazo hormonal y/o píldora anticonceptiva oral) y antecedentes de enfermedad mamaria. A pesar de que las herramientas pueden estimar su riesgo, no significa que usted tendrá cáncer de mama, tener un mayor riesgo significa que usted tiene una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama. Si usted y su médico están considerando usar **Nolvadex** para esto, es importante comprender los beneficios así como los efectos secundarios de recibir

Nolvadex[®] dado que actualmente usted no tiene cáncer de mama y **Nolvadex**[®] reduce, pero no detiene el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

2. Qué necesita saber antes de tomar **Nolvadex**[®]

No tome **Nolvadex**[®]:

- Si está embarazada o piensa que pudiera estarlo (ver la *sección Embarazo a continuación*).
- Si es alérgica al tamoxifeno o alguno de los demás ingredientes de este medicamento (enumerados en la sección 6 Contenido del envase e información adicional).
- Si está tomando anastrozol.
- Si está recibiendo cualquier tratamiento para la infertilidad.
- Si ha tenido coágulos sanguíneos en el pasado y el médico no supo cuáles fueron las causas.
- Si alguien en su familia ha tenido coágulos sanguíneos con causa desconocida.
- Si su médico le ha dicho que tiene una enfermedad común en la familia que aumenta el riesgo de coágulos sanguíneos.
- Si está recibiendo medicamentos utilizados para prevenir la formación de coágulos sanguíneos tales como warfarina.

No tome **Nolvadex**[®] si algo de lo anterior se aplica a usted. Si no está seguro, consulte a su médico antes de tomar **Nolvadex**[®].

Advertencias y precauciones

En la cirugía diferida de reconstrucción mamaria (semanas o años después de la cirugía mamaria primaria cuando su propio tejido se desplaza para dar forma a una nueva mama) **Nolvadex**[®] puede aumentar el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en los vasos pequeños del injerto tisular que puede provocar complicaciones.

La terapia con **Nolvadex**[®] se puede utilizar para reducir el riesgo de cáncer de mama y puede estar asociada con efectos secundarios serios, tales como coágulos sanguíneos en las venas de su pierna (trombosis venosa profunda), coágulos sanguíneos en sus pulmones (embolia pulmonar) y cáncer de útero, todo lo cual puede ser mortal. También se pueden producir otros efectos secundarios de menor seriedad, tales como sofocos, flujo vaginal, irregularidades menstruales y dolor de la pelvis.

Si los beneficios del tratamiento superan los riesgos depende de su edad, los antecedentes médicos, su nivel de riesgo de cáncer de mama y de su criterio personal. La terapia con **Nolvadex**[®] para reducir el riesgo de cáncer de mama puede no ser apropiada para todas las mujeres con un aumento del riesgo. Todas las evaluaciones con su médico de los posibles beneficios y riesgos antes de comenzar la terapia son esenciales. Usted debe comprender que **Nolvadex**[®] reduce, pero no elimina, el riesgo de cáncer de mama.

Niños

Este medicamento no debe utilizarse en niños.

Operaciones

Si debe someterse a cirugía planificada, debe informarlo a su médico ya que puede considerar detener el tratamiento por un breve período.

Otros medicamentos y Nolvadex®

Infórmele a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que **Nolvadex®** puede afectar la forma en la que otros medicamentos funcionan y algunos medicamentos pueden tener un efecto sobre **Nolvadex®**.

En particular, infórmele a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Antidepresivos (por ejemplo: paroxetina, fluoxetina).
- Terapia de reemplazo hormonal (TRH) Antidepresivos (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina).
- Bupropión (utilizado como un antidepresivo o como ayuda para dejar de fumar).
- Quinidina (utilizado en el tratamiento de la arritmia cardíaca).
- Cincalet/cinacalcet (para el tratamiento de trastornos de la glándula paratiroidea).
- Medicamentos para diluir la sangre tales como warfarina. Éstos se conocen como 'anticoagulantes'
- Rifampicina que se utiliza para la tuberculosis (TB).
- Medicamentos conocidos como 'inhibidores de aromatasa' que se utilizan para tratar el cáncer de mama. Éstos incluyen anastrozol, letrozol y exemestano.

Anticoncepción

Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo no hormonal adecuado (por ejemplo, anticoncepción de barrera) durante el tratamiento con **Nolvadex®** y durante nueve meses más después de interrumpir el tratamiento.

Embarazo y lactancia:

Si usted está embarazada o amamantando, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

- No tome **Nolvadex®** si está embarazada ya que puede afectar a su bebé en gestación.
- Evite quedar embarazada y amamantar mientras recibe **Nolvadex®** y durante nueve meses después de interrumpir el tratamiento. No debe quedar embarazada mientras toma **Nolvadex®**. Por favor visite a su médico por asesoramiento sobre las precauciones anticonceptivas que debe tomar, ya que **Nolvadex®** puede afectar alguna de ellas.
- Debe ver a su médico inmediatamente si cree que está embarazada después de haber comenzado el tratamiento con **Nolvadex®**.

Lactancia

Consulte a su médico antes de tomar **Nolvadex®** si está amamantando.

Conducir y utilizar maquinarias

Es improbable que **Nolvadex®** afecte su capacidad de conducir y utilizar herramientas o máquinas. Sin embargo, se informó cansancio con el uso de **Nolvadex®** y se debe tener precaución al conducir u operar maquinarias mientras persistan tales síntomas

Los comprimidos de Nolvadex® contienen lactosa y dióxido de titanio y sodio

- Los comprimidos de **Nolvadex®** contienen lactosa, que es un tipo de azúcar. Si su médico le informó que usted no puede tolerar o digerir algunos azúcares (tiene intolerancia a algunos azúcares), consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

- Los comprimidos de **Nolvadex**[®] contienen dióxido de titanio. Esto puede provocar un problema con una pequeña cantidad de personas que son sensibles a este ingrediente.
- Los comprimidos de **Nolvadex**[®] contienen menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "sin sodio".

3. **Cómo tomar Nolvadex**[®]

Tomar siempre **Nolvadex**[®] exactamente como se lo indicó su médico. Consulte con su médico si no está seguro.

Cáncer de mama

La dosis recomendada para el cáncer de mamas es de 20 mg por día.

Infertilidad

La dosis para infertilidad depende de sus períodos (ciclo menstrual).

- Si está teniendo períodos irregulares, la dosis recomendada es de 20 mg al día en el 2do, 3er, 4to y 5to día de su período.
- Si esto no funciona, su médico puede sugerir que tome una dosis mayor de **Nolvadex**[®] durante el siguiente período. Si esto sucede, la dosis habitual es 40 mg u 80 mg al día el 2do, 3er, 4to y 5to día de su período.
- Si no está teniendo períodos regulares, puede comenzar tomando los comprimidos cualquier día del mes.

Reducir el riesgo de cáncer de mama

La dosis recomendada para reducir el riesgo de cáncer de mama es de 20 mg al día durante 5 años. Su médico calculará su riesgo de que se produzca cáncer de mama utilizando información sobre usted, sus antecedentes médicos y cualquier antecedente familiar de cáncer de mama.

Si toma más Nolvadex[®] **del que debe**

Si toma más **Nolvadex**[®] del que debe, consulte a un médico inmediatamente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

Si olvida tomar Nolvadex[®]

- Si usted olvida tomar una dosis, tómela tan pronto lo recuerde. Sin embargo, si casi es la hora de la siguiente dosis saltee la dosis omitida.
- No tome una dosis doble (dos dosis al mismo tiempo) para compensar la dosis omitida.

Si tiene otras consultas sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4. **Posibles efectos adversos**

Como todos los medicamentos, éste puede provocar efectos adversos, aunque no todos los pacientes los experimentan.

Deje de tomar Nolvadex[®] **e infórmele a su médico inmediatamente si observa alguno de los siguientes efectos adversos – puede necesitar tratamiento médico urgente:**

- Síntomas de coágulo sanguíneo. Estos incluyen inflamación de la pantorrilla o pierna, dolor en el pecho o dificultad respiratoria o debilidad repentina.
- Síntomas de un accidente cerebrovascular. Éstos incluyen aparición repentina de lo siguiente: debilidad o parálisis de los brazos o piernas, incapacidad para mover las piernas o brazos, dificultad repentina para hablar, caminar o sostener cosas o dificultad para pensar. Estos síntomas son provocados por una reducción del abastecimiento de sangre al cerebro.
- Dificultad para respirar.
- Inflamación del rostro, labios, lengua o garganta que hace difícil tragar.
- Inflamación de las manos, pies o tobillos.
- Urticaria.

Hable con su médico inmediatamente si observa algo de lo siguiente:

- Sangrado inusual de la vagina.
- Períodos irregulares, especialmente si están asociados con un sangrado más abundante, dado que esto podría ser una señal de advertencia de un cierto tipo de cáncer que afecta el revestimiento de su útero (cáncer de endometrio)
- Secreción vaginal.
- Sensación de malestar en el vientre inferior (pelvis) como dolor o presión.

Estos efectos pueden significar que hubo cambios en el revestimiento del útero (el endometrio). A veces estos efectos son serios y pueden incluir cáncer. Pueden suceder durante y después del tratamiento con **Nolvadex®**.

Otros posibles efectos adversos:

Muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de 10 personas)

- Náuseas.
- Retención de líquidos.
- Erupción cutánea.
- Sofocos.
- Cansancio.

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de 10 personas)

- Anemia (problema sanguíneo que significa que tiene pocos glóbulos rojos).
- Cambios en la visión debido a cataratas o cambios en la retina del ojo.
- Aumento de la cantidad de grasa en sangre (determinado por análisis de sangre).
- Reacciones alérgicas.
- Calambres en las piernas.
- Cambios en el útero (incluyendo cambios en el revestimiento y crecimientos benignos).
- Dolor de cabeza.
- Aturdimiento.
- Picazón en los genitales.
- Debilitamiento capilar.
- Vómitos.
- Diarrea.
- Constipación.
- Cambios en el análisis de sangre de la función hepática.
- Formación de células hepáticas grasas.
- Dolor muscular.
- Cambios sensoriales (incluyendo trastornos del gusto y entumecimiento u hormigueo de la piel).
- Aumento del riesgo de formación de coágulos sanguíneos (incluyendo coágulos en los vasos pequeños).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de 100 personas)

- Problemas sanguíneos. Provoca la aparición de hematomas más fácilmente, infecciones serias, o cansancio profundo o falta de aliento.
- Cambios en la visión y dificultad para ver.
- Inflamación del páncreas. Esto puede provocar dolor moderado a severo en el estómago.
- Cambios en la cantidad de calcio en sangre. Los signos pueden incluir muchas náuseas o sed. **Cuéntele a su médico si sucede esto** porque puede querer que se haga un análisis de sangre.
- Inflamación de los pulmones. Los síntomas pueden ser similares a la neumonía (dificultad para respirar y tos).
- Cirrosis hepática (problemas con el hígado).

Raros (puede afectar hasta 1 de 1.000 personas)

- Problemas sanguíneos severos. Este medicamento puede provocar hematomas más fácilmente, contraer infecciones serias o a sentirse muy cansado o falta de aire.
- Cambios en la córnea del ojo.
- Problemas con el nervio que conecta su retina con el cerebro.
- Inflamación del nervio óptico.
- En ocasiones ocurrieron enfermedades hepáticas severas que provocaron la muerte a algunos pacientes. Estas enfermedades hepáticas incluyen inflamación del hígado, cirrosis hepática, daño de las células hepáticas, reducción de la formación de bilis e insuficiencia hepática. Los síntomas pueden incluir una sensación general de malestar, con o sin ictericia (coloración amarillenta de la piel y de los ojos).
- Una erupción severa con ampollas o descamación de la piel y posible formación de ampollas en boca y nariz (síndrome de Stevens-Johnson).
- Daño a los vasos sanguíneos que provocan manchas rojas o moradas en la piel.
- Trastorno cutáneo grave. Los síntomas incluyen: enrojecimiento, formación de ampollas y descamación.
- Las células halladas normalmente sólo en el revestimiento del útero se hallaron en otros lugares del cuerpo; quistes en los ovarios, y cáncer (dichos signos se mencionan anteriormente).
- Masa no cancerígena en el revestimiento interno de la vagina (llamada pólipo vaginal).
- Al comienzo del tratamiento, se puede producir un empeoramiento de los síntomas de su cáncer de mama, tales como un aumento del dolor y/o un aumento en el tamaño del tejido afectado (conocido como exacerbación del tumor).

Muy raros (puede afectar hasta 1 de 10.000 personas)

- Inflamación de la piel caracterizada por erupciones o eritema, muy frecuente en áreas expuestas a la luz (una condición llamada lupus cutáneo eritematoso).
- Una condición de la piel caracterizada por ampollas en la piel en las áreas expuestas a la luz, esto se debe al aumento de la producción hepática de un grupo especial de pigmentos celulares (llamados porfirinas).
- Hipersensibilidad a la radiación – exantema de la piel que incluye enrojecimiento, inflamación y/ o formación de ampollas (como quemadura de sol grave) de la piel después de recibir radioterapia.

Informe de efectos adversos

Si experimenta algún efecto adverso, consulte a su médico. Esto incluye cualquier efecto adverso posible no enumerado 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

A través del informe de los efectos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Nolvadex®

- Mantenga este medicamento fuera de la vista y alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento declarada en el estuche de cartón.
- No lo almacene a una temperatura superior a 30°C. Conserve sus comprimidos en el empaque original. Mantenga la tira de blísteres en el estuche de cartón. Esto protegerá su medicamento de la luz y de la humedad.

6. Contenidos del envase e información adicional

Qué contiene Nolvadex®

El principio activo es tamoxifeno. Cada comprimido contiene 10 mg de tamoxifeno.

Los otros ingredientes son lactosa; almidón de maíz; gelatina; croscarmelosa sódica; estearato de magnesio; hidroxipropilmetilcelulosa; macrogol 300; dióxido de titanio.

Presentaciones de Nolvadex®: Envases conteniendo 30, 50, 100 y 250 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso exclusivo hospitalario.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Elaboración y acondicionamiento primario y secundario en: AstraZeneca UK Ltd., Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK 10 2 NA, Reino Unido.

Importado y distribuido por: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 35.365. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Nolvadex® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-11947123 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.15 08:40:00 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.15 08:40:01 -03:00