



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2610

BUENOS AIRES, 30 ABR 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015414-13-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto TAMOXIFENO GADOR – TAMOXIFENO GADOR 20 – TAMOXIFENO GADOR FORTE / TAMOXIFENO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 10 mg – 20 mg – 40 mg, autorizado por el Certificado N° 36.000.

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.

Que a fojas 28 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1271/13.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°
2610

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 199 a 285, desglosando de fojas 199 a 227, para la Especialidad Medicinal denominada TAMOXIFENO GADOR - TAMOXIFENO GADOR 20 - TAMOXIFENO GADOR FORTE / TAMOXIFENO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 10 mg - 20 mg - 40 mg, propiedad de la firma GADOR S.A., anulando los anteriores.

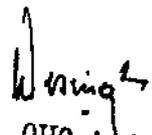
ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 36.000 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-015414-13-2

DISPOSICIÓN N° **2610**

nc


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.


hora

ORIGINAL

Proyecto de prospecto interior de envase propuesto

2610



TAMOXIFENO® GADOR
TAMOXIFENO® GADOR 20
TAMOXIFENO® GADOR FORTE
TAMOXIFENO 10 mg, 20 mg, 40 mg

Comprimidos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido de **TAMOXIFENO® GADOR** contiene:

Citrato de tamoxifeno (equivalente a 10 mg de tamoxifeno base).....15,20 mg
Excipientes: Lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, Povidona, Estearato de magnésio, Almidón de maíz, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal c.s.

Cada comprimido de **TAMOXIFENO® GADOR 20** contiene:

Citrato de tamoxifeno (equivalente a 20 mg de tamoxifeno base) 30,40 mg
Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Povidona K 25, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnésio, Croscarmelosa sódica c.s.

Cada comprimido de **TAMOXIFENO® GADOR FORTE** contiene:

Citrato de tamoxifeno (equivalente a 40 mg de tamoxifeno base)60,80 mg
Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Estearato de magnesio,
Povidona..... c.s.

ACCIÓN TERAPEUTICA

Antiestrógeno no esteroideo.

Código ATC: L02BA01

INDICACIONES

GADOR S.A.

Abenigar
ADELMO F. ABENIGAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

Olga Noemi Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
M.B.C. Nº 6557

199

TAMOXIFENO GADOR está indicado para:

2610



- Tratamiento del cáncer de mama metastásico

El tamoxifeno es eficaz en el tratamiento del cáncer de mama metastásico en mujeres y hombres. En mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico, el tamoxifeno es una alternativa a la ooforectomía o a la irradiación ovárica. La evidencia disponible indica que los pacientes con tumores con receptores de estrógeno (RE) positivos tienen mayor probabilidad de beneficiarse con el tratamiento con tamoxifeno.

- Tratamiento adyuvante del cáncer de mama

- Cáncer de mama con ganglios positivos en mujeres sometidas a mastectomía total o segmentaria, disección axilar, e irradiación de la mama.
- Cáncer de mama con ganglios axilares negativos después de la mastectomía total o segmentaria, disección axilar, e irradiación de la mama.

La presencia de receptores de estrógeno (RE) y progesterona puede ayudar a predecir si el tratamiento adyuvante con TAMOXIFENO GADOR puede ser beneficioso.

TAMOXIFENO GADOR reduce la probabilidad de cáncer de mama contralateral en las pacientes que lo reciben como terapia adyuvante en este contexto.

- Reducción del riesgo de cáncer de mama invasivo en el Carcinoma Ductal *In Situ* (CDIS)
(ver *Advertencias*)

En mujeres con CDIS, después de la cirugía de la mama y de la irradiación, TAMOXIFENO GADOR está indicado para reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo, debiendo esta decisión terapéutica basarse en la evaluación individual de los beneficios y riesgos del tratamiento.

- Reducción en la incidencia del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo (ver *Advertencias*)

Después de la adecuada evaluación del riesgo de desarrollo de cáncer de mama, la decisión sobre el tratamiento con TAMOXIFENO GADOR para reducir la incidencia de cáncer de mama

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

MOA

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

2610



deberá basarse en el análisis individual de los beneficios y riesgos del tratamiento tamoxifeno.

- Tratamiento de la infertilidad anovulatoria

ACCION FARMACOLOGICA

El tamoxifeno es un fármaco no esteroideo, que exhibe un espectro complejo de efectos farmacológicos estrogénicos antagonistas y agonistas de los estrógenos en diferentes tejidos. En pacientes con cáncer de mama, a nivel del tumor, el tamoxifeno actúa principalmente como un antiestrógeno, uniéndose a los receptores hormonales compitiendo con los estrógenos. El tratamiento coadyuvante con tamoxifeno del carcinoma mamario mejora la sobrevida y reduce la mortalidad y las recurrencias en los pacientes tratados con cirugía, quimioterapia y/o irradiación mamaria.

El tamoxifeno ejerce efectos de tipo estrogénico sobre varios órganos o parámetros, fundamentalmente endometrio, huesos y lípidos sanguíneos. El tamoxifeno no afecta de manera adversa la densidad mineral ósea. Se reconoce que el tamoxifeno produce reducciones del orden del 10-20% en los niveles de colesterol sanguíneo total y en las lipoproteínas de baja densidad en mujeres posmenopáusicas.

La condición de polimorfismo de CYP2D6 puede estar asociada con variabilidad en la respuesta clínica al tamoxifeno. Las consecuencias de los hallazgos para el tratamiento de metabolizadores CYP2D6 lentos no han sido esclarecidas (ver *Farmacocinética, Advertencias e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*)

FARMACOCINETICA

Absorción y distribución

Después de la administración de una dosis oral de 20 mg de tamoxifeno, se observa una concentración plasmática máxima promedio de 40 ng/ml (rango 35 - 45 ng/ml) aproximadamente a las 5 horas; la declinación en las concentraciones plasmáticas del tamoxifeno es bifásica, con

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

MOA

GADOR S.A.
OLGA NOEM GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 6557



una vida media de eliminación terminal de 5 a 7 días. La concentración plasmática máxima promedio del metabolito activo N-desmetiltamoxifeno es de 15 ng/ml (rango 10 - 20 ng/ml).

La administración crónica a los pacientes de 10 mg de tamoxifeno, dos veces al día durante 3 meses, deriva en concentraciones plasmáticas promedio en estado de equilibrio de 120 ng/ml (rango 67-183 ng/ml) para el tamoxifeno y de 336 ng/ml (rango 148-654 ng/ml) para el N-desmetiltamoxifeno. Las concentraciones plasmáticas promedio en estado de equilibrio de tamoxifeno y N-desmetiltamoxifeno después de tres meses de administración diaria de 20 mg de tamoxifeno son de 122 ng/ml (rango 71-183 ng/ml) y de 353 ng/ml (rango 152-706 ng/ml), respectivamente. Luego del inicio del tratamiento, las concentraciones en estado de equilibrio de tamoxifeno y las de N-desmetiltamoxifeno se alcanzan en aproximadamente 4 y 8 semanas respectivamente, lo que sugiere una vida media aproximada de 14 días para el metabolito activo. El fármaco posee una fuerte unión a proteínas, principalmente a la albúmina sérica (>99%).

Metabolismo

El tamoxifeno se metaboliza ampliamente luego de su administración oral. El metabolismo es por hidroxilación, desmetilación y conjugación, produciendo diferentes metabolitos que poseen un perfil farmacológico similar al del compuesto original, contribuyendo al efecto terapéutico. El N-desmetiltamoxifeno es el principal metabolito hallado en el plasma de los pacientes. El tamoxifeno es sustrato del citocromo P-450 3A, 2C9 y 2D6, y un inhibidor de la glucoproteína P. El N-desmetiltamoxifeno es metabolizado por CYP2D6 a otro metabolito activo, endoxifeno; en pacientes que carecen de la enzima CYP2D6 las concentraciones de endoxifeno son inferiores en aproximadamente un 75%, siendo este efecto similar con la administración de inhibidores potentes CYP2D6.

Excreción

La principal vía de eliminación es a través de las heces, principalmente en forma de conjugados polares, y también la droga inalterada y metabolitos no conjugados.

GADOR S.A.

[Handwritten signature]
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

[Handwritten signature]
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 6957



POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

- Tratamiento del cáncer de mama

Para pacientes con cáncer de mama, la dosis diaria recomendada es de 20-40 mg, administrando 10 ó 20 mg dos veces al día, o 20 mg una vez al día. Se recomienda administrar el tratamiento durante al menos 5 años. No obstante, la duración óptima de la terapia con tamoxifeno sigue estando por determinar.

- Reducción del riesgo de cáncer de mama invasivo en el Carcinoma Ductal *In Situ* (CDIS)

La dosis recomendada de tamoxifeno es de 20 mg diarios durante 5 años.

- Reducción en la incidencia del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo

La dosis recomendada de tamoxifeno es de 20 mg diarios durante 5 años.

- Tratamiento de la infertilidad anovulatoria

Se podrá iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 20 mg de Tamoxifeno Gador, administrados los días 2º, 3º, 4º y 5º del ciclo menstrual en mujeres que menstrúan regularmente pero con ciclos anovulatorios. Si la temperatura basal no es satisfactoria o existe moco cervical pre-ovulatorio escaso, es indicativo de que esta terapia inicial no ha tenido respuesta. En estas circunstancias pueden ser utilizados otros esquemas de tratamiento aumentando la dosis a 40 mg por día y luego a 80 mg por día durante los ciclos menstruales subsecuentes.

En mujeres que no menstrúan en forma regular, se podrá iniciar el tratamiento cualquier día. Si no pueden demostrarse signos de ovulación, se deberá instituir un tratamiento posterior que comienza 45 días más tarde, aumentando la dosis progresivamente de la manera antes descrita. Si la paciente responde a la medicación con una menstruación, el siguiente curso de tratamiento comenzará el 2º día del ciclo menstrual.

CONTRAINDICACIONES

TAMOXIFENO GADOR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o alguno de sus componentes.

TAMOXIFENO GADOR no debe ser administrado durante el embarazo; existen reportes en la

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT N° 8657

MCA



literatura de abortos espontáneos, defectos congénitos y muerte fetal después de que mujeres embarazadas hubieran ingerido tamoxifeno. Las mujeres premenopáusicas deben ser cuidadosamente examinadas antes del tratamiento con tamoxifeno para excluir la posibilidad de embarazo. (Ver *Advertencias y Precauciones*)

TAMOXIFENO GADOR no debe utilizarse concomitantemente con anastrozol y otros inhibidores de la aromatasa (ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Reducción en la incidencia del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo y en mujeres con CDIS, y tratamiento de la infertilidad: TAMOXIFENO GADOR está contraindicado en mujeres que requieren terapia anticoagulante concomitante con derivados cumarínicos, y en pacientes con antecedentes de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o en presencia de un defecto genético conocido que genere predisposición a dichos eventos.

ADVERTENCIAS

Para mujeres con Carcinoma Ductal *In Situ* (CDIS) y mujeres con alto riesgo de desarrollo de cáncer de mama:

Los eventos adversos serios y que ponen en peligro la vida asociados con tamoxifeno en el contexto de la reducción del riesgo (mujeres con alto riesgo de desarrollo de cáncer y mujeres con CDIS) incluyen neoplasias uterinas, accidentes cerebrovasculares y embolia pulmonar. Algunos casos de accidente cerebrovascular, embolia pulmonar y cáncer de útero fueron fatales.

Deben analizarse los potenciales beneficios versus los posibles riesgos de estos eventos serios en las mujeres que presentan alto riesgo de desarrollo de cáncer de mama y las mujeres con CDIS que estén considerando el empleo de TAMOXIFENO GADOR para reducir su riesgo de desarrollo de cáncer de mama.

Los beneficios de TAMOXIFENO GADOR superan sus riesgos en las mujeres ya diagnosticadas con cáncer de mama.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9957

10/20

2610



Efectos en pacientes con cáncer de mama metastásico

Como ocurre con otras hormonoterapias aditivas (estrógenos y andrógenos), se ha informado de hipercalcemia en algunos pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas a las pocas semanas de iniciar el tratamiento con tamoxifeno. Si se presentara hipercalcemia, se deberán tomar las medidas que correspondan y, en los casos severos, suspender el tratamiento con tamoxifeno

Efectos en relación al cáncer uterino-endometrial y sarcoma uterino

Se ha informado de una mayor incidencia de cáncer uterino asociado con el tratamiento con tamoxifeno. Se desconoce el mecanismo subyacente, pero puede estar relacionado con el efecto de tipo estrógeno del tamoxifeno. La mayoría de las neoplasias uterinas registradas en asociación con tamoxifeno se clasifican como adenocarcinomas de endometrio. Sin embargo, también se presentaron sarcomas uterinos raros, incluidos tumores müllerianos mixtos malignos (TMMM). El sarcoma uterino se informó con mayor frecuencia entre las usuarias de tamoxifeno por períodos prolongados (≥ 2 años) que entre las no usuarias. Algunas de las neoplasias uterinas (carcinoma endometrial o sarcoma uterino) resultaron fatales.

Toda paciente que se encuentre en tratamiento con TAMOXIFENO GADOR o haya recibido anteriormente TAMOXIFENO GADOR e informe un sangrado vaginal anormal, deberá ser evaluada sin demora. También deben ser sometidas a estudios ginecológicos periódicos y deberán informar inmediatamente al médico si experimentan cualquier otro síntoma ginecológico, como irregularidades menstruales, cambios en el flujo vaginal y presión o dolor pélvicos.

No se dispone de datos que sugieran que el muestreo endometrial de rutina, en mujeres asintomáticas tratadas con tamoxifeno para reducir la incidencia del cáncer de mama, sea beneficioso.

Efectos no malignos sobre el útero

Se ha informado de una mayor incidencia de cambios endometriales, que incluyen hiperplasia y pólipos, asociados con el tratamiento con tamoxifeno. Se han reportado asimismo casos de

GADOR S.A.

MMA
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9947

2610



endometriosis y fibromas uterinos en mujeres tratadas con tamoxifeno. Se cree que mecanismo subyacente está relacionado con las propiedades estrogénicas del tamoxifeno.

También se observaron quistes ováricos en un pequeño número de pacientes premenopáusicas con cáncer de mama avanzado tratadas con tamoxifeno.

El tamoxifeno puede provocar irregularidades menstruales o amenorrea.

Efectos tromboembólicos – tromboembolismo venoso (TEV)

Existe evidencia de un incremento en la incidencia de eventos tromboembólicos, que incluyen trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, durante el tratamiento con tamoxifeno. Se ha demostrado un aumento de 2-3 veces en el riesgo de TEV en mujeres sanas tratadas con tamoxifeno (ver *Reacciones adversas*). Se debe instruir a los pacientes para que contacten a sus médicos de inmediato si detectan cualquier síntoma sugestivo de TEV. Para el tratamiento del cáncer de mama, deberán considerarse cuidadosamente los riesgos y beneficios de TAMOXIFENO GADOR en mujeres que cuentan con antecedentes de eventos tromboembólicos.

- En *pacientes con cáncer de mama*, los médicos tratantes deben realizar una anamnesis minuciosa en relación a los antecedentes personales y familiares de TEV del paciente. Si existe un riesgo protrombótico, deben controlarse los factores trombofílicos. Los pacientes con análisis positivos deben ser asesorados respecto de su riesgo trombótico, y la decisión de emplear tamoxifeno deberá basarse en el riesgo general para el paciente. En pacientes seleccionados, puede justificarse el uso de tamoxifeno con anticoagulación profiláctica (ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

- El riesgo de TEV aumenta además en caso de obesidad severa, a mayor edad y en presencia de otros factores de riesgo conocidos de TEV. Los riesgos y beneficios deben considerarse cuidadosamente para *todas* las pacientes antes del tratamiento con tamoxifeno. En *pacientes con cáncer de mama*, este riesgo también aumenta por la quimioterapia concomitante (ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*). La profilaxis con anticoagulantes a largo plazo puede estar justificada para *algunos* pacientes con cáncer de

GADOR, S.A.

Wuad
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

[Signature]
GADOR/SA
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

MGA



2610

mama que tienen múltiples factores de riesgo para TEV.

- Cirugía e inmovilidad prolongada. Cuando fuera posible, las pacientes que están siendo tratadas con tamoxifeno deben discontinuarlo por lo menos 6 semanas antes de la cirugía o de una inmovilidad prolongada, y reiniciarlo sólo cuando se haya recuperado la movilidad total. Para las *pacientes con cáncer de mama*, el tratamiento con tamoxifeno sólo debe discontinuarse si el riesgo de trombosis inducida por el tamoxifeno justifica claramente los riesgos asociados con la interrupción de la terapia. Todas las pacientes deben recibir medidas profilácticas adecuadas, incluyendo el uso de medias de compresión graduada, inicio de la deambulacion lo más temprano posible y anticoagulación.

- Si *cualquier paciente* presenta un evento tromboembólico, se debe discontinuar inmediatamente el uso del tamoxifeno y se deben iniciar las medidas antitrombóticas que correspondan. Cuando fuera posible, no se debe reintroducir el tamoxifeno (ver *Contraindicaciones*), a menos que exista una explicación alternativa precisa para el evento trombótico. En pacientes que reciben tamoxifeno para el *cáncer de mama*, la decisión de reiniciar su uso debe tomarse tras la ponderación de los beneficios y riesgos para la paciente. En *pacientes seleccionadas con cáncer de mama*, puede justificarse el uso continuo de tamoxifeno con anticoagulación profiláctica.

- Cuando se administra tamoxifeno en combinación con anticoagulantes de tipo cumarínico, puede observarse un incremento significativo en el efecto anticoagulante, por lo que se recomienda vigilar cuidadosamente a la paciente (ver *Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción*).

Efectos no malignos sobre el hígado

El tamoxifeno se ha visto asociado con modificaciones de las enzimas hepáticas y, en raras ocasiones, con una serie de anomalías hepáticas más severas, incluyendo hígado graso, colestasis, hepatitis y necrosis hepática. Algunos de estos casos serios fueron fatales. En la mayoría de los casos informados, la relación con el tamoxifeno es incierta.

Segundos tumores primarios

GADOR S.A.

Abeniácar
ADELMO F. ABENIÁCAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

MMA

GADOR S.A.
Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 6957

2610



Luego del tratamiento con tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama, ha habido informes referentes a la aparición de segundos tumores primarios en sitios diferentes al endometrio y a la mama contralateral. No se ha establecido aún una relación causal, lo que continúa en evaluación, y no se ha aclarado la implicancia de estas observaciones.

Efectos oculares

Se han descrito trastornos oculares, que incluyen alteraciones corneales, disminución de la percepción de los colores, trombosis venosa retiniana y retinopatía en pacientes que recibían tamoxifeno. Se informó además una mayor incidencia de cataratas y necesidad de tratamiento quirúrgico de cataratas en pacientes tratadas con tamoxifeno.

Metabolizadores lentos CYP2D6 y medicamentos inhibidores de CYP2D6

Se ha demostrado que los metabolizadores lentos CYP2D6 presentan un nivel plasmático reducido de endoxifeno, uno de los metabolitos activos más importantes de tamoxifeno (ver *Acción farmacológica y Farmacocinética*).

Los medicamentos inhibidores de CYP2D6 pueden reducir las concentraciones del metabolito activo endoxifeno. Por lo tanto, los inhibidores potentes de CYP2D6 (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina, quinidina, cinacalcet o bupropión) deben ser evitados, de ser esto posible, durante el tratamiento con tamoxifeno (ver *Acción farmacológica, Farmacocinética e Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción*).

Embarazo Categoría D

El tamoxifeno puede provocar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada. Se les indicará a las mujeres en edad fértil que no deben quedar embarazadas mientras estén bajo tratamiento con TAMOXIFENO GADOR o dentro de los 2 meses de suspender la toma del mismo, y que deben utilizar métodos anticonceptivos de barrera o no hormonales si fueran sexualmente activas (ver *Contraindicaciones*). El tamoxifeno no provoca infertilidad, aún en presencia de irregularidades menstruales. Debido a las propiedades antiestrogénicas del fármaco, se prevén efectos sobre las funciones reproductoras. En estudios de reproducción en ratas con niveles posológicos de tamoxifeno iguales o inferiores a la dosis utilizada en seres

GADOR S.A.

[Handwritten signature]
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

[Handwritten signature]
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

MCA



humanos, se registraron cambios no teratogénicos en el desarrollo óseo, los que fueron reversibles. Además, en estudios de fertilidad en ratas y en estudios teratológicos en conejos que emplearon dosis iguales o inferiores a las empleadas en seres humanos, se detectó una menor incidencia de implantaciones embrionarias y una mayor frecuencia de muertes fetales o de retraso de crecimiento intrauterino, con un aprendizaje más lento en algunas crías de ratas en comparación con los controles históricos. En los modelos de desarrollo del aparato reproductor fetal en roedores, el tamoxifeno (en dosis de 0,002 a 2,4 veces la dosis diaria máxima recomendada para seres humanos en base a mg/m^2) provocó alteraciones en ambos sexos similares a las provocadas por el estradiol, etinilestradiol, clomifeno y dietilestilbestrol (DES). A pesar de que se desconoce la relevancia clínica de estas alteraciones, algunas de ellas, especialmente la adenosis vaginal, son similares a las observadas en mujeres jóvenes expuestas al DES intraútero y que presentan un riesgo de 1 en 1000 de desarrollar adenocarcinoma de células claras de vagina o cuello de útero. A la fecha, la exposición intraútero al tamoxifeno no demostró provocar adenosis vaginal o adenocarcinoma de células claras de vagina o cuello de útero en mujeres jóvenes. Sin embargo, sólo un pequeño número de mujeres jóvenes estuvieron expuestas al tamoxifeno intraútero, y un número aún menor fue seguido por un período lo suficientemente largo (hasta la edad de 15-20 años) como para determinar si esta exposición podría provocar cáncer vaginal o de cuello de útero.

No se llevaron a cabo estudios adecuados y bien controlados con tamoxifeno en mujeres embarazadas. Se han reportado casos de sangrado vaginal, abortos espontáneos, defectos de nacimiento y muertes fetales en mujeres embarazadas. Si TAMOXIFENO GADOR se empleara durante el embarazo, o la paciente quedara embarazada durante el tratamiento o dentro de aproximadamente los dos meses de la discontinuación de la terapia, se deberá informar a la paciente sobre los riesgos potenciales para el feto, incluido el posible riesgo a largo plazo de un síndrome similar al determinado por la exposición al DES.

Las mujeres premenopáusicas sexualmente activas deben ser cuidadosamente examinadas antes de iniciar el tratamiento a fin de excluir la posibilidad de embarazo.

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

HOA

GADOR S.A.

Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9957

2610



PRECAUCIONES

Generales

Se informó disminución en los recuentos de plaquetas, generalmente entre 50.000 a 100.000/mm³ y raramente más bajos, en pacientes que recibían tamoxifeno para el cáncer de mama. En pacientes con trombocitopenia significativa, se registraron raros episodios hemorrágicos, de incierta relación con la medicación. También se reportaron casos de leucopenia, en algunas ocasiones asociada con anemia y/o trombocitopenia; eventualmente neutropenia y pancitopenia

Reducción en la incidencia de cáncer de mama invasivo y CDIS en mujeres con CDIS

En los casos de mujeres con CDIS sometidas a tumorectomía y radioterapia que estén considerando el empleo de TAMOXIFENO GADOR para reducir la incidencia de un segundo cáncer de mama, se deberán evaluar los riesgos y beneficios emergentes del tratamiento, dado que el tamoxifeno redujo la incidencia del cáncer de mama invasivo, pero no demostró modificar la sobrevida.

Reducción en la incidencia de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo

Las mujeres que presentan alto riesgo de cáncer de mama pueden considerar el tratamiento con TAMOXIFENO GADOR para reducir la incidencia de cáncer de mama. La consideración sobre si los beneficios del tratamiento superan los riesgos se basará en los antecedentes de salud personales de la paciente y en la evaluación individual del caso. Las mujeres deben comprender que el tamoxifeno reduce la incidencia del cáncer de mama, pero no elimina el riesgo. El tamoxifeno redujo la incidencia de pequeños tumores RE-positivos, pero no modificó la incidencia de tumores RE-negativos o de tumores más grandes. En las mujeres con cáncer de mama que presenten alto riesgo de desarrollo de un segundo cáncer de mama, el tratamiento con tamoxifeno durante aproximadamente 5 años redujo la tasa de incidencia anual de un segundo cáncer de mama en alrededor del 50%.

Las mujeres embarazadas o que planeen quedar embarazadas no deberán tomar

GADOR S.A.

MOP
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.05 86

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9957

2610



TAMOXIFENO GADOR para reducir su riesgo de cáncer de mama. Todas las mujeres premenopáusicas que estén recibiendo TAMOXIFENO GADOR y hasta dos meses después de finalizar el tratamiento con TAMOXIFENO GADOR, deberán emplear medidas anticonceptivas no hormonales eficaces si fueran sexualmente activas. El tamoxifeno no provoca infertilidad, aún en presencia irregularidades menstruales. En las mujeres fértiles sexualmente activas, el tratamiento con TAMOXIFENO GADOR deberá iniciarse durante la menstruación. En las mujeres con irregularidades menstruales, será suficiente una determinación de beta-HCG negativa inmediatamente anterior al inicio del tratamiento. (ver *Contraindicaciones y Advertencias*)

Monitoreo durante el tratamiento con TAMOXIFENO GADOR

Se indicará a las mujeres que estén tomando o hayan tomado TAMOXIFENO GADOR que procuren atención médica inmediata ante la aparición de nuevos nódulos mamarios, sangrado vaginal, otros síntomas ginecológicos (irregularidades menstruales, alteraciones del flujo vaginal, dolor o presión pélvicos, entre otros), síntomas de edema/tumefacción o ligero dolor en las piernas, disnea inexplicada o alteraciones visuales. Las mujeres deberán informar a todos los profesionales de la salud que las asistan, independientemente del motivo de la consulta, que están tomando TAMOXIFENO GADOR. (ver *Advertencias*)

A las mujeres que consideren el empleo de TAMOXIFENO GADOR para reducir la incidencia de cáncer de mama, como tratamiento adyuvante del cáncer de mama y para el tratamiento de la infertilidad anovulatoria, se les deberá practicar un examen mamario, una mamografía y un examen ginecológico completo antes de iniciar el tratamiento. Estos estudios deberán repetirse a intervalos regulares durante el tratamiento, conforme a las buenas prácticas médicas. Las mujeres que tomen TAMOXIFENO GADOR como tratamiento para el cáncer de mama metastásico deberán analizar este plan de monitoreo con sus médicos y seleccionar la modalidad y programa de evaluación indicados.

Pruebas de laboratorio

En forma periódica, se practicarán hemogramas completos -incluidos recuentos plaquetarios- y

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENÍACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.056

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9657

MOA



pruebas funcionales hepáticas. Podrá estar indicado el monitoreo periódico de los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol en pacientes con hiperlipidemias preexistentes.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de tamoxifeno y anticoagulantes de tipo cumarínico puede aumentar significativamente el efecto anticoagulante. Cuando se coadministran estas drogas, se recomienda monitorear el tiempo de protrombina del paciente en forma cuidadosa.

La combinación de agentes citotóxicos con tamoxifeno puede aumentar el riesgo de accidentes tromboembólicos (ver *Advertencias, Precauciones y Reacciones Adversas*). Debido a este mayor riesgo, se debe considerar la terapia profiláctica de la trombosis en estas pacientes durante el período de concomitancia.

El tamoxifeno redujo las concentraciones plasmáticas de letrozol en un 37%. No se conoce el efecto del tamoxifeno sobre el metabolismo y la excreción de otros fármacos antineoplásicos, tales como la ciclofosfamida y otros medicamentos que necesitan las oxidasas de función mixta para la activación.

El uso concomitante de bromocriptina eleva los niveles séricos de tamoxifeno y su metabolito N-desmetiltamoxifeno.

Las concentraciones de tamoxifeno y N-desmetiltamoxifeno se vieron reducidas cuando se coadministró con rifampicina o aminoglutetimida. Se considera que estas reducciones se producen debido a la inducción del metabolismo mediado por la CYP3A4; no se han estudiado otros agentes inductores de la CYP3A4 para confirmar este efecto. La medroxiprogesterona reduce las concentraciones plasmáticas de N-desmetiltamoxifeno, pero no del tamoxifeno.

Se ha descrito la interacción farmacocinética del tamoxifeno con los inhibidores de CYP2D6, con disminución en los niveles plasmáticos de un metabolito activo de tamoxifeno, 4-hidroxi-N-desmetiltamoxifeno (endoxifeno). Debido a que no puede excluirse una reducción en el efecto del tamoxifeno, su coadministración con inhibidores potentes de CYP2D6 (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina, quinidina, cinacalcet o bupropión) debe ser evitada cuando sea posible (ver *Farmacocinética y Advertencias*).

GADOR S.A.

702
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.09 96

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9557



TAMOXIFENO GADOR no debe administrarse en combinación con anastrozol u otro inhibidor de la aromatasa (ver *Contraindicaciones*).

Interacciones con pruebas de laboratorio

Se han informado elevaciones de la hormona T₄ en algunas pacientes posmenopáusicas, que podrían explicarse por el aumento de la globulina de unión a la tiroxina; estas elevaciones no se vieron acompañadas por hipertiroidismo clínico.

Las variaciones en el índice cariopicnótico en los extendidos vaginales y diferentes grados de efecto estrogénico en los frotis de Papanicolaou fueron infrecuentes en las pacientes posmenopáusicas tratadas con tamoxifeno

Fueron reportados casos poco frecuentes de hiperlipidemias con el uso de tamoxifeno. Podrá estar indicado el monitoreo periódico de los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol en pacientes con hiperlipidemias preexistentes (ver *Pruebas de laboratorio y Reacciones Adversas*).

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias

No hay evidencias en relación a la alteración de estas habilidades por el tamoxifeno.

Carcinogénesis, mutagénesis, compromiso de la fertilidad

Los estudios de carcinogénesis en ratas, con dosis alrededor de una, tres, siete y nueve veces superiores a la dosis diaria máxima recomendada para seres humanos en base a mg/m², revelaron un aumento significativo en la ocurrencia de carcinoma hepatocelular con todas las dosis. Se observaron tumores ováricos de células granulosa y tumores testiculares de células intersticiales en estudios de carcinogénesis en ratones, con dosis alrededor de media, dos y cinco veces la dosis diaria máxima recomendada para seres humanos en base a mg/m².

No se observó potencial genotóxico en una serie convencional de estudios *in vivo* e *in vitro* con sistemas de ensayo en células pro y eucariotas con sistemas metabolizadores de fármacos. Sin embargo, hallazgos a partir de estudios especiales indican la genotoxicidad del tamoxifeno en roedores y líneas celulares humanas.

En modelos animales, el tamoxifeno disminuye la fertilidad y la capacidad reproductiva, provocando además abortos, mortalidad fetal y parición prematura. No se comprobaron efectos

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.092

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 6957

2610



teratogénicos en ratas, monos ni conejos.

Embarazo Categoría D

TAMOXIFENO GADOR no debe ser administrado durante el embarazo. (ver *Contraindicaciones* y *Advertencias*)

Lactancia

El tamoxifeno inhibe la lactancia (producción de calostro). Se desconoce el efecto del tamoxifeno sobre la producción de leche ya establecida. Se desconoce si el tamoxifeno se excreta en la leche materna humana. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas serias en los lactantes, las mujeres que toman TAMOXIFENO GADOR no deberán amamantar. Se recomienda suspender la lactancia o discontinuar la medicación, evaluando el riesgo/beneficio para la madre y su bebé.

Uso en pediatría

No se recomienda el uso de TAMOXIFENO GADOR en niños, ya que no se establecieron su eficacia ni su seguridad en este grupo etario.

Empleo en geriatría

No se han observado diferencias globales en la tolerabilidad entre las pacientes de edad avanzada y las pacientes más jóvenes.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas por tamoxifeno son relativamente leves y raramente conllevan la severidad suficiente que motive la discontinuación del tratamiento en pacientes con cáncer de mama. Cuando ocurren, se recomienda intentar su control y mantener la terapia reduciendo la dosis (no menor a 20 mg/día). Si las reacciones adversas no responden a esta medida, puede ser necesario interrumpir el tratamiento. El listado de reacciones adversas clasificadas por aparato y por frecuencia se presenta a continuación. Se clasifican como *muy frecuentes* a las que se presentan con una frecuencia $\geq 10\%$; *frecuentes* a las que aparecen con una frecuencia $\geq 1\%$ y $< 10\%$; *ocasionales* a las que se presentan con una frecuencia $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$; *raras* a las

GADOR S.A.

ADELMO P. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMÍ GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9857

MSA

2610



observadas con una frecuencia $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$; y *muy raras* a las que aparecen con frecuencia $< 0,01\%$.

Generales. *Frecuentes:* síntomas relacionados con el tumor.

Neurológicas. *Frecuentes:* evento cerebrovascular isquémico, cefalea, aturdimiento. *Raras:* neuritis óptica (en un reducido número de casos se ha producido pérdida de la visión).

Cardiovasculares. *Muy frecuentes:* sofocos. *Frecuentes:* accidentes cerebrovasculares isquémicos, eventos tromboembólicos (tromboembolismo venoso, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar).

Respiratorias. *Ocasionales:* *neumonitis intersticial.*

Gastrointestinales. *Muy frecuentes:* náuseas. *Frecuentes:* vómitos, diarrea, estreñimiento, intolerancia gastrointestinal. *Ocasionales:* pancreatitis.

Hepatobiliares. *Frecuentes:* cambios en las enzimas hepáticas, hígado graso. *Ocasionales:* cirrosis hepática. *Raras:* colestasis, hepatitis, insuficiencia hepática, lesión hepatocelular y necrosis hepática.

Aparato reproductor y mamas. *Muy frecuentes:* flujo vaginal. *Frecuentes:* hemorragia vaginal, prurito vulvar, cambios endometriales (incluyendo hiperplasia y pólipos), miomas uterinos, alteraciones menstruales. *Ocasionales:* fibromas uterinos, cáncer de endometrio. *Raras:* sarcoma uterino (principalmente tumores müllerianos mixtos malignos), endometriosis, quistes ováricos, pólipos vaginales.

Se ha observado en pacientes varones con cáncer de mama tratados con tamoxifeno impotencia y pérdida de la libido.

Osteoarticulares, musculoesqueléticas y del tejido conectivo. *Frecuentes:* calambres en las piernas, mialgias.

Cutáneas y subcutáneas. *Muy frecuentes:* erupción cutánea. *Frecuentes:* alopecia. *Ocasionales:* angioedema. *Raras:* síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis cutánea, penfigoide bulloso, eritema multiforme. *Muy raras:* lupus eritematoso cutáneo.

Hemolinfáticas: *Frecuentes:* anemia. *Ocasionales:* trombocitopenia, leucopenia (en algunos

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT N° 9957

MCA

2610



casos asociado a la aparición de anemia y/o trombocitopenia), neutropenia. agranulocitosis.

Metabólicas y nutricionales. *Muy frecuentes:* retención de líquidos. *Ocasionales:* hipercalcemia (más frecuentemente al comienzo de la terapia farmacológica, pacientes con metástasis óseas).

Sensoriales. *Frecuentes:* cataratas, retinopatías. *Ocasionales:* trastornos visuales. *Raras:* cambios en la córnea, neuropatía óptica (en un reducido número de casos se ha producido pérdida de la visión).

Inmunológicas: *Frecuentes:* reacciones de hipersensibilidad.

Otras: *Muy raras:* porfiria cutánea tarda.

Otros exámenes de laboratorio. *Frecuentes:* elevación de los niveles de triglicéridos. *Raras:* elevaciones en los niveles de LH, FSH, testosterona y estrógenos en los pacientes oligospermicos tratados con tamoxifeno.

SOBREDOSIFICACION

No se conocen informes de sobredosificación aguda en humanos. Las observaciones realizadas en animales muestran que una sobredosificación extrema (100-200 veces la dosis diaria recomendada) puede producir efectos estrogénicos.

En teoría, podría esperarse que una sobredosis intensifique las reacciones adversas farmacológicas descritas (ver *Reacciones adversas*). Con dosis muy altas se registraron efectos neurotóxicos agudos como temblores, hiperreflexia, inestabilidad en la marcha y vértigo que fueron transitorios y desaparecieron 2 a 5 días después de discontinuar el tratamiento.

Los cambios neurológicos mencionados y alteraciones electrocardiográficas (alargamiento del intervalo QT) se produjeron con dosis por lo menos seis veces superiores a las habitualmente recomendadas.

No existe un antídoto específico de tamoxifeno y el tratamiento de la sobredosificación debe ser sintomático.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENÍACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

HOA

26



Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratadas.

"Ante la posibilidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosis: luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valorización del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: vómito provocado o lavado gástrico; carbón activado; purgante salino (45 a 60 minutos luego del carbón activado).

PRESENTACIONES

TAMOXIFENO® GADOR: envases conteniendo 30 y 60 comprimidos.

TAMOXIFENO® GADOR 20: envases conteniendo 10, 14 y 30 comprimidos.

TAMOXIFENO® GADOR FORTE: envases conteniendo 10, 20 y 30 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Manténgase a temperatura ambiente, en un lugar seco y protegido de la luz.

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

'MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS'

GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: 4858-9000.

GADOR S.A.

MA
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 36.000

Fecha última revisión:/...../.....

2610



GADOR S.A.
Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

Olga Noemi Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 2657

MOA

ORIGINAL

2610



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**TAMOXIFENO® GADOR
TAMOXIFENO® GADOR 20
TAMOXIFENO® GADOR FORTE
TAMOXIFENO 10 mg, 20 mg, 40 mg**

Comprimidos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido de **TAMOXIFENO® GADOR** contiene:

Citrato de tamoxifeno (equivalente a 10 mg de tamoxifeno base).....15,20 mg
Excipientes: Lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, Povidona, Estearato de magnésio, Almidón de maíz, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal c.s.

Cada comprimido de **TAMOXIFENO® GADOR 20** contiene:

Citrato de tamoxifeno (equivalente a 20 mg de tamoxifeno base) 30,40 mg
Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Povidona K 25, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnésio, Croscarmelosa sódica c.s.

Cada comprimido de **TAMOXIFENO® GADOR FORTE** contiene:

Citrato de tamoxifeno (equivalente a 40 mg de tamoxifeno base)60,80 mg
Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Estearato de magnesio,
Povidona..... c.s.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar TAMOXIFENO GADOR, y el nuevo prospecto que se le entrega cada vez que repone el medicamento, ya que podría haber información nueva. Esta guía no le dice todo sobre TAMOXIFENO GADOR y **no** reemplaza la charla con su médico acerca de su tratamiento y su estado de salud.

- Conserve esta información, ya que podría necesitar consultarla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

GADOR S.A.

Abeni
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

HOA



- Este medicamento se le ha recetado a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría perjudicarlas.
- Informe a su médico cualquier síntoma inusual que experimente durante el tratamiento con TAMOXIFENO GADOR.

❖ **¿Qué es TAMOXIFENO GADOR y para qué se utiliza?**

TAMOXIFENO GADOR pertenece al grupo de medicamentos denominados antiestrógenos. Es un medicamento de venta bajo receta que se parece a los estrógenos (hormonas femeninas) en ciertas formas y difiere en otras.

- TAMOXIFENO GADOR está indicado en el tratamiento de determinadas patologías de la mama (hombres y mujeres con cáncer de mama ya diagnosticado, y mujeres que aún no tienen cáncer o cáncer invasivo pero por diversas circunstancias tienen un riesgo más alto que lo normal de desarrollarlo –es decir, como *estrategia de reducción del riesgo de desarrollo de cáncer de mama*–).

La **reducción de la probabilidad de desarrollar cáncer de mama** puede corresponder a mujeres sanas con riesgo más alto que lo normal de desarrollar cáncer de mama en los siguientes años (mujeres de alto riesgo), y mujeres sometidas a cirugía y radioterapia por carcinoma ductal *in situ* (CDIS), ante el riesgo de desarrollo de cáncer de mama invasivo (diseminado). CDIS significa que el cáncer se encuentra sólo dentro de los conductos galactóforos.

En la mama, TAMOXIFENO GADOR puede bloquear los efectos de los estrógenos. Debido a ello, TAMOXIFENO GADOR puede inhibir el crecimiento de los tumores malignos de mama que necesitan estrógenos para crecer (tumores que son positivos para el receptor de estrógeno o progesterona). El tratamiento inicial del cáncer de mama ya diagnosticado puede incluir cirugía, radiación y quimioterapia. TAMOXIFENO GADOR puede reducir el riesgo de una mujer de desarrollar un nuevo cáncer de mama. TAMOXIFENO GADOR puede evitar que el cáncer se disemine a otras partes del organismo. TAMOXIFENO GADOR puede tratar el cáncer de mama que se ha diseminado a otras partes del cuerpo (cáncer de mama metastásico).

- TAMOXIFENO GADOR está indicado en el tratamiento de determinadas formas de infertilidad (infertilidad anovulatoria).
- ❖ **¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre TAMOXIFENO GADOR?**

Los **beneficios de TAMOXIFENO GADOR superan sus riesgos en el tratamiento del cáncer de mama ya diagnosticado**. En mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama/cáncer de mama invasivo, es importante considerar cuidadosamente si el posible beneficio de TAMOXIFENO GADOR en la reducción de la probabilidad de desarrollar cáncer de mama es mayor que sus posibles riesgos.

ANTES DE TOMAR TAMOXIFENO GADOR

GADOR S.A.

Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

Olga Noemi Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º 9957

2610



- Antes de tomar TAMOXIFENO GADOR, informe a su médico si alguna vez experimentado una reacción alérgica (hipersensibilidad) al principio activo o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Antes de tomar TAMOXIFENO GADOR, es importante que informe a su médico si usted o algún miembro de su familia presenta un historial de coágulos sanguíneos o alguna situación hereditaria que le confiera un riesgo mayor de formación de estos coágulos.
- Ver "Embarazo y lactancia".

EMBARAZO Y LACTANCIA

- No deberá estar embarazada, ni intentar estarlo, ni en período de lactancia durante el tratamiento con TAMOXIFENO GADOR o durante los dos meses posteriores al cese del mismo.

USO EN NIÑOS

- TAMOXIFENO GADOR no debe administrarse a niños, ya que no se han establecido su seguridad ni su eficacia en este grupo de edad.

CONDUCCIÓN Y USO DE MÁQUINAS

- No es probable que este medicamento produzca algún efecto sobre su habilidad para conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa.

USO DE OTROS MEDICAMENTOS

- Nunca debe tomar otro medicamento por iniciativa propia sin recomendación de su médico, dado que algunas combinaciones deben evitarse.
- Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica. En particular, deberá informar a su médico si está utilizando o ha utilizado anticoagulantes para prevenir la formación de coágulos en la sangre.
- TAMOXIFENO GADOR no debe ser empleado con inhibidores de la aromatasa tales como anastrozol, letrozol o exemestano.

RIESGOS PRINCIPALES DE TAMOXIFENO GADOR

- TAMOXIFENO GADOR puede provocar efectos adversos, algunos de ellos graves e incluso fatales (Ver "¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TAMOXIFENO GADOR?").
- TAMOXIFENO GADOR puede aumentar la probabilidad de desarrollar **cáncer de útero/endometrio**. Se desconoce cuál será el riesgo preciso para cada mujer en particular
- TAMOXIFENO GADOR puede aumentar el riesgo desarrollar **coágulos de sangre en sus pulmones o vasos sanguíneos, o de sufrir un accidente cerebrovascular**.

TENGA ADEMÁS ESPECIAL CUIDADO CON TAMOXIFENO GADOR

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

2010



- Consulte a su médico sobre los métodos anticonceptivos que debe emplear, ya algunos pueden ser afectados por este fármaco.
- Estos comprimidos son únicamente para uso exclusivo de usted y no debe proporcionarlos a nadie más.
- Es importante que informe inmediatamente a su médico si presenta alguna hemorragia vagina inusual u otros síntomas ginecológicos (tales como cambios en el flujo vaginal, dolor o presión en la zona pélvica) durante el tratamiento con TAMOXIFENO GADOR o en cualquier momento posterior. Esto se debe a que pueden tener lugar ciertos cambios en el interior del útero (endometrio), algunos de los cuales pueden ser graves.
- Es importante que consulte inmediatamente al médico si presenta síntomas de aparición de un coágulo sanguíneo tales como hinchazón en la pantorrilla o en la pierna, dolor en el pecho, sensación de falta de aire o debilidad repentina.
- Informe a todos los profesionales de la salud que lo asistan, en cualquier circunstancia, que está tomando TAMOXIFENO GADOR.

❖ **¿Qué no se sabe sobre tomar TAMOXIFENO GADOR para reducir la probabilidad de desarrollar cáncer de mama?**

No se sabe:

- si TAMOXIFENO GADOR reduce la probabilidad de desarrollar cáncer de mama en todas las mujeres con genes anormales del cáncer mama.
- si tomar TAMOXIFENO GADOR durante al menos cinco años reduce la cantidad de tumores malignos de mama que puede desarrollar una mujer en toda su vida o si sólo retrasa algunos tumores de mama.
- si TAMOXIFENO GADOR ayuda a una mujer a vivir más.
- los beneficios de tomar TAMOXIFENO GADOR si usted tiene menos de 35 años de edad.

❖ **¿Cómo tomar TAMOXIFENO GADOR?**

Siga exactamente las instrucciones de administración de TAMOXIFENO GADOR indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas al respecto.

Recuerde tomar su medicamento tal como fue prescripto.

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con TAMOXIFENO GADOR. No suspenda el tratamiento antes de que su médico se lo diga.

- La dosis usual es de 20 mg a 40 mg de TAMOXIFENO GADOR, pero puede variar de acuerdo a la indicación y la situación de cada paciente.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 6957

MSA

2610



- Normalmente TAMOXIFENO GADOR se toma una o dos veces al día, todos los días.
- Trague los comprimidos enteros con ayuda de agua u otra bebida no alcohólica. Puede tomarlo con o sin alimentos.
- Intente tomar el comprimido a la misma hora todos los días, para facilitarle el recordatorio de la toma.
- Si olvida tomar alguna dosis, tómela tan pronto lo recuerde y luego tome la próxima dosis a la hora habitual. Si ya casi es la hora de su próxima toma o usted se da cuenta del olvido en su próxima toma, no tome comprimidos extra para compensar la dosis omitida.
- No deje de tomar sus comprimidos incluso si se siente bien, a menos que su médico así se lo indique.
- Si ingiere una dosis superior a la normal, contacte a su médico u hospital más próximo.

"Ante la posibilidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Toxicología".

❖ **¿Qué debo hacer mientras esté tomando TAMOXIFENO GADOR?**

- Mientras esté tomando TAMOXIFENO GADOR, debe someterse a chequeos ginecológicos ("exámenes femeninos"), exámenes mamarios y mamografías u otros estudios por imágenes en forma regular. Su médico le indicará qué estudios y con qué frecuencia. Estos exámenes controlarán la posible aparición de signos de cáncer de mama y cáncer de endometrio (revestimiento del útero). Debido a que TAMOXIFENO GADOR no previene todos los tumores malignos de la mama, y a que usted puede desarrollar otros tipos de cáncer, usted necesita estos exámenes para detectar cualquier posible cáncer en la fase más temprana posible de evolución.
- Debido a que TAMOXIFENO GADOR puede provocar efectos secundarios serios, dedíquele especial atención a su cuerpo. Los signos que debe buscar se enumeran en *"Tenga además especial cuidado con TAMOXIFENO GADOR"* y *"¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TAMOXIFENO GADOR?"*.
- Coméntele a todos los médicos que consulte que está tomando TAMOXIFENO GADOR
- Coméntele a su médico de inmediato si detecta algún bulto nuevo en la mama.

❖ **¿Qué debo evitar mientras tomo TAMOXIFENO GADOR?**

- **No debe quedar embarazada mientras esté tomando TAMOXIFENO GADOR o por 2 meses después de dejar de tomarlo. TAMOXIFENO GADOR puede hacer que los**

GADOR S.A.

MA
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 1287



métodos anticonceptivos hormonales dejen de actuar. Los métodos hormonales incluyen píldoras anticonceptivas, parches, inyecciones, anillos e implantes. Por lo tanto mientras tome TAMOXIFENO GADOR, **emplee métodos anticonceptivos que no contengan hormonas**, tales como preservativos, diafragmas con espermicida o DIU simples. Si quedara embarazada, suspenda la toma de TAMOXIFENO GADOR de inmediato y comuníquese con su médico.

- **No amamante a su bebé.** No se sabe si TAMOXIFENO GADOR puede pasar a su leche y si puede dañar al bebé.
- Dado que algunas combinaciones de medicamentos deben evitarse, nunca debe tomar otro medicamento por iniciativa propia mientras esté tomando TAMOXIFENO GADOR sin recomendación de su médico.

❖ **¿Quiénes no deben tomar TAMOXIFENO GADOR?**

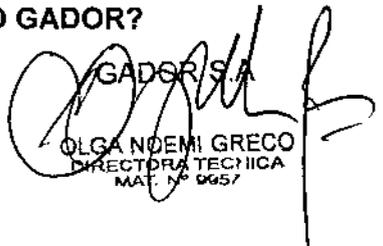
No tome TAMOXIFENO GADOR por ninguna razón si usted:

- **Está embarazada o planea quedar embarazada durante el tratamiento con TAMOXIFENO GADOR o durante los 2 meses posteriores a la finalización o suspensión del tratamiento.** Lleva alrededor de 2 meses eliminar TAMOXIFENO GADOR de su organismo. Si usted está en edad fértil (antes de la menopausia), su médico deberá realizar los exámenes que correspondan a fin de excluir la posibilidad de un embarazo antes de comenzar a tomar TAMOXIFENO GADOR. **Si usted quedara embarazada durante el tratamiento con TAMOXIFENO GADOR, suspenda la toma de inmediato y comuníquese con su médico. TAMOXIFENO GADOR puede dañar a su bebé en gestación.** (Ver "Embarazo y lactancia")
- **Está en período de lactancia.** No sabemos si TAMOXIFENO GADOR puede pasar a su leche y dañar a su bebé. (Ver "Embarazo y lactancia")
- Ha presentado una **reacción alérgica al tamoxifeno o a cualquiera de los demás componentes de TAMOXIFENO GADOR**
- **No tome TAMOXIFENO GADOR para reducir su probabilidad de desarrollar cáncer de mama si:**
 - alguna vez tuvo un coágulo sanguíneo que necesitó tratamiento médico.
 - está tomando medicamentos para diluir la sangre (anticoagulantes), por ejemplo, warfarina.
 - presenta riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos, lo cual será determinado por su médico.
 - no presenta mayor riesgo que lo normal de desarrollar cáncer de mama. Su médico podrá determinar si usted es una mujer de alto riesgo.

❖ **¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TAMOXIFENO GADOR?**

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIÁCAR
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 0657

HOA

2610



Al igual que todos los medicamentos, TAMOXIFENO GADOR puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas podrán verse afectadas.

Informe a su médico cualquier efecto no deseado que pudiera aparecer con el tratamiento con TAMOXIFENO GADOR, esté o no mencionado en este apartado.

El efecto secundario más común de TAMOXIFENO GADOR son los sofocos (*muy frecuente*: es probable que los presenten 1 paciente o más de cada 10). Éste no es un signo de un problema serio.

El siguiente efecto secundario más común es el flujo vaginal (*muy frecuente*). Si el flujo contiene sangre, podría ser un signo de un problema serio (véase "Cambios en el revestimiento (endometrio) o cuerpo de su útero" más abajo).

A continuación se enumeran otros efectos secundarios serios de TAMOXIFENO GADOR. Estos pueden presentarse en cualquier momento.

- **Cambios en el revestimiento (endometrio) o cuerpo de su útero.** Estos cambios pueden significar problemas serios, incluido cáncer de útero. Los signos de estos cambios uterinos son:
 - sangrado vaginal o flujo con sangre o de color de herrumbre o marrón. Debe comunicarse con su médico aun cuando el sangrado sea escaso.
 - cambio en su sangrado menstrual, por ejemplo, en la cantidad o periodicidad del sangrado.
 - dolor o presión en la pelvis (debajo del ombligo).
- **Coágulos de sangre en sus venas o pulmones.** Estos pueden provocar problemas serios, incluida la muerte. Usted puede formar coágulos hasta 2-3 meses después de dejar de tomar TAMOXIFENO GADOR. Los signos de coágulos sanguíneos son:
 - dolor torácico repentino, dificultad para respirar, o tos con sangre.
 - dolor, sensibilidad o inflamación en una o ambas piernas.
- **Accidente cerebrovascular.** El accidente cerebrovascular puede provocar serios problemas médicos, incluida la muerte. Los signos del accidente cerebrovascular son:
 - súbita debilidad, hormigueo o entumecimiento en cara, brazo o pierna, especialmente de un lado del cuerpo.
 - súbita confusión, problemas para hablar o comprender.
 - súbito problema para ver en uno o ambos ojos.
 - súbito problema para caminar, mareos, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
 - súbito dolor de cabeza severo sin causa conocida.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094 086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 2657

100



- **Cataratas o mayor probabilidad de necesitar cirugía de cataratas.** El signo de estos problemas es la pérdida lenta de la nitidez visual.
- **Problemas hepáticos, incluida ictericia.** Los signos de problemas hepáticos incluyen falta de apetito y color amarillento de la piel o del blanco de los ojos.

Otros efectos adversos destacados, ordenados de acuerdo a su frecuencia, son:

Muy frecuentes* o frecuentes (es probable que los presenten menos de 1 paciente de cada 10, pero más de 1 de cada 100):

Alteraciones gastrointestinales: malestar gastrointestinal.

Alteraciones de la piel: erupción*, pérdida de cabello.

Alteraciones generales: retención de líquidos*, síntomas relacionados con su enfermedad, reacciones de hipersensibilidad ("alérgicas").

Alteraciones de los músculos: calambres en las piernas.

Alteraciones en análisis de laboratorio: anemia, cambios en las enzimas del hígado, aumento de los niveles de grasas en sangre.

Ocasionales (es probable que los presenten menos de 1 paciente de cada 100, pero más de 1 de cada 1.000)

Alteraciones gastrointestinales: inflamación del páncreas.

Alteraciones del pulmón: inflamación de la zona pulmonar.

Alteraciones en análisis de laboratorio: disminución del número de plaquetas en la sangre, disminución del número de leucocitos en la sangre, disminución del número de neutrófilos en la sangre, elevación del calcio en la sangre.

Raros (es probable que los presenten menos de 1 paciente de cada 1.000)

Alteraciones de la visión: alteraciones del nervio óptico, inflamación del nervio óptico, y en un reducido número de casos, pérdida de la visión (causada por la alteración/inflamación del nervio óptico).

Alteraciones de la piel: reacciones graves en la piel, con lesiones, úlceras o vesículas.

Estos no son todos los posibles efectos colaterales de TAMOXIFENO GADOR. Para obtener más información, pregunte a su médico o farmacéutico.

Llame a su médico para que lo asesore sobre los efectos colaterales.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 6657

2610



❖ ¿Cómo debo guardar el TAMOXIFENO GADOR?

Mantenga TAMOXIFENO GADOR a temperatura ambiente, en un lugar seco y protegido de la luz.

❖ Información general sobre TAMOXIFENO GADOR.

Las medicinas se prescriben a veces para otros propósitos que no son los listados en un folleto sobre Información para el Paciente. No use TAMOXIFENO GADOR para una enfermedad que no sea para la que fue recetado. No dé TAMOXIFENO GADOR a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño.

Este folleto es un resumen de la información más importante sobre TAMOXIFENO GADOR. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede solicitarle a él o a su farmacéutico más información sobre TAMOXIFENO GADOR, escrita para profesionales de la salud.

❖ ¿Cuáles son los ingredientes de TAMOXIFENO GADOR?

Ingredientes activos: Citrato de Tamoxifeno

Ingredientes inactivos: Lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, Povidona, Estearato de magnesio, Almidón de maíz, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal

"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/farmacovigilanci/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

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

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°36.000

Fecha última revisión: ___/___/___

GADOR S.A.
[Signature]
ADELMO F. ABENIACAF
APODERADO
D.N.I. 4.094.08F

GADOR S.A.
[Signature]
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 1957

Mora