



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

DISPOSICIÓN N° 4033

BUENOS AIRES, 26 JUN 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019456-12-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BLIPACK S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

§ Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



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

DISPOSICIÓN N° 4033

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 425/10.

Por ello;



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

DISPOSICIÓN N° 4033

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial TAMOXIFENO BLIPACK y nombre/s genérico/s TAMOXIFENO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por BLIPACK S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

δ,
ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá



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

DISPOSICIÓN N° 4033

notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-019456-12-1

DISPOSICIÓN N°: 4033

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°: **4 0 3 3**

Nombre comercial: TAMOXIFENO BLIPACK.

Nombre/s genérico/s: TAMOXIFENO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: JUAN B. JUSTO 7669, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES (BLIPACK S.A.).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: TAMOXIFENO BLIPACK.

Clasificación ATC: L02BA01.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE CANCER DE MAMA E INFERTILIDAD ANOVULATORIA.

Concentración/es: 30.4 mg de TAMOXIFENO CITRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TAMOXIFENO CITRATO 30.4 mg.

[Handwritten signature]



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

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.5 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 24 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 82.1 mg, POVIDONA K 30 3 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 120 mg, ALMIDON DE MAIZ 36 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE OPA / AL / PVC / AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS.

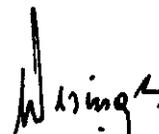
Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 30°C EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **4033**


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT N° **4033**

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Orsinger".

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

4033



Tamoxifeno Blipack

Tamoxifeno 20 mg

Comprimidos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada comprimido contiene:

| | |
|---|----------|
| Tamoxifeno citrato, equivalente a 20 mg de base | 30,4 mg |
| Celulosa microcristalina PH 102 | 120,0 mg |
| Lactosa monohidrato | 82,1 mg |
| Almidón de maíz | 36,0 mg |
| Estearato de magnesio | 4,5 mg |
| Almidón pregelatinizado | 24,0 mg |
| Povidona K-30 | 3,0 mg |

Contenido: 30 comprimidos.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

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

**"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA
Y NO DEBE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"**

CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 30 °C

CONSERVAR SIEMPRE EL PRODUCTO EN SU ENVASE ORIGINAL

Elaborado por Blipack S.A.

Planta industrial Av. Juan B. Justo 7669, CABA

Director técnico: Martín Alejandro Miceli – Farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – ANMAT

Certificado N°

BLIPACK S.A.
ORLANDO DANIEL PERRETTA
APODERADO LEGAL


BLIPACK S.A.
MARTÍN A. MICELI
Director Técnico
M.N. 16163

4033



Tamoxifeno Blipack

Tamoxifeno 20 mg

Comprimidos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada comprimido contiene:

| | |
|--|----------|
| Citrato de Tamoxifeno, equivalente a 20 mg de base | 30,4 mg |
| Celulosa microcristalina PH 102 | 120,0 mg |
| Lactosa monohidrato | 82,1 mg |
| Almidón de maíz | 36,0 mg |
| Estearato de magnesio | 4,5 mg |
| Almidón pregelatinizado | 24,0 mg |
| Povidona K-30 | 3,0 mg |

Código ATC

L02BA01

Acción terapéutica

Antiestrógeno.

Indicaciones

Tratamiento de cáncer de mama e infertilidad anovulatoria.

Características farmacológicas

Acción farmacológica

Tamoxifeno Blipack es un fármaco no esteroide con núcleo trifeniletileno que exhibe un espectro complejo de efectos farmacológicos estrogénicos antagonistas y agonistas de los estrógenos en diferentes tejidos. En pacientes con cáncer de mama, al nivel del tumor, el tamoxifeno actúa principalmente como un antiestrógeno, evitando la unión estrógena con el receptor de estrógeno. En la situación clínica, es reconocido que el tamoxifeno conduce a reducciones en los niveles del colesterol total en sangre y lipoproteínas de baja densidad en mujeres posmenopáusicas en el orden de 10-20%. El tamoxifeno no afecta de manera adversa la densidad mineral ósea.

Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral, el tamoxifeno se absorbe rápidamente con concentraciones séricas máximas obtenidas dentro de las 4-7 horas. Las concentraciones de estado de equilibrio (aproximadamente 300 ng/ml) se alcanzan después de cuatro semanas de tratamiento con 40 mg diarios. La droga se une muy fuertemente a las proteínas, principalmente a la albúmina sérica (>99%). El metabolismo es por hidroxilación, desmetilación y conjugación, dando lugar a varios metabolitos que tienen un perfil farmacológico similar al compuesto original y de este modo contribuye al efecto terapéutico. La excreción se produce principalmente a través de las heces y se ha calculado una vida media de eliminación de aproximadamente siete días para la droga en sí, mientras que para el N-desmetiltamoxifeno, el principal metabolito circulante, es de 14 días.

Datos preclínicos de seguridad

BLIPACK S.A.
ORLANDO DANIEL PERRETTA
APODERADO LEGAL

BLIPACK S.A.
MARTÍN A. MICELI
Director Técnico

M.N. 16153



El tamoxifeno no fue mutagénico en una gama de pruebas in-vitro e in-vivo. El tamoxifeno fue genotóxico en pruebas in-vitro e in-vivo en roedores. Se han reportado tumores gonadales en ratones y tumores hepáticos en ratas que recibían tamoxifeno en estudios a largo plazo. No se determinó la relevancia clínica de estos hallazgos.

Posología y modo de administración

Vía de administración: oral

- Cáncer de mama

Adultos: la dosis diaria recomendada de tamoxifeno por lo general es de 20 mg. No se ha demostrado beneficios adicionales en lo que respecta a la recurrencia tardía o supervivencia mejorada de pacientes con dosis más elevadas.

Pacientes afeosas: se han utilizado regímenes de dosis de *Tamoxifeno Blipack* similares en pacientes afeosas con cáncer de mama y en algunas de estas pacientes se han utilizado como única terapia.

- Infertilidad anovulatoria

Antes de comenzar cualquier tratamiento, ya sea inicial o subsiguiente, la posibilidad de embarazo debe excluirse. En los casos de mujeres que menstrúan regularmente, pero con ciclos anovulatorios, el tratamiento inicial consiste en dosis diarias de 20 mg administradas el segundo, tercer, cuarto y quinto día del ciclo menstrual. Si se registra una temperatura basal no satisfactoria o existe moco cervical preovulatorio escaso, indica que esta terapia inicial no ha sido exitosa, otros tratamientos pueden proporcionarse durante los períodos menstruales siguientes aumentando la dosis a 40 mg y luego a 80 mg diarios.

En mujeres que no menstrúan de manera regular, el tratamiento inicial puede comenzar cualquier día. Si no se pueden demostrar signos de ovulación, se deberá instituir un tratamiento posterior que puede comenzar 45 días más tarde, con un aumento en la dosis según se explicó anteriormente. Si la paciente responde a la medicación con menstruación, entonces el siguiente curso de tratamiento comienza el segundo día del ciclo.

Uso en niños: no se recomienda el uso de *Tamoxifeno Blipack* en niños, ya que no se determinó la seguridad y eficacia.

Contraindicaciones

Tamoxifeno Blipack no debe ser administrado durante el embarazo. Las pacientes premenopáusicas deben ser cuidadosamente examinadas antes del tratamiento de cáncer de mama o infertilidad para excluir la posibilidad de embarazo. (Ver Embarazo y lactancia).

Tamoxifeno Blipack no debe administrarse a pacientes que han experimentado hipersensibilidad al producto o a cualquiera de sus componentes.

Tratamiento concomitante con anastrozol (ver Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

Tratamiento por infertilidad: pacientes con una historia personal o familiar de eventos tromboembólicos venosos idiomáticos confirmados o con un defecto genético conocido.

Advertencias y precauciones

La menstruación se suprime en una proporción de mujeres premenopáusicas que reciben *Tamoxifeno Blipack* para el tratamiento del cáncer de mama. Se ha informado un aumento en la incidencia de cambios endometriales, incluyendo hiperplasia, pólipos, cáncer y sarcoma uterino (principalmente tumores malignos mixtos de Mullerian) en asociación con el tratamiento de *Tamoxifeno Blipack*. El mecanismo subyacente se desconoce, pero puede estar relacionado con el efecto similestrogénico de *Tamoxifeno Blipack*. Cualquier paciente que recibe o haya recibido previamente *Tamoxifeno Blipack* debe ser monitoreado para síntomas ginecológicos anormales, especialmente

BLIPACK S.A.
DANIEL PERRETTA
APODERADO LEGAL

BLIPACK S.A.
MARTINA MICELI
Director Técnico

M.N. 16163



hemorragia vaginal, o quienes presenten irregularidades menstruales, secreción vaginal y síntomas tales como presión o dolor pélvico deben investigarse de inmediato.

Posteriormente al tratamiento de pacientes con cáncer de mama con tamoxifeno se ha informado en ensayos clínicos la aparición de segundos tumores primarios en sitios diferentes al endometrio y a la mama opuesta. No se ha establecido una relación casual y la importancia clínica de estas observaciones continúa siendo poco clara.

Tromboembolia venosa

- Se ha demostrado un aumento de 2-3 veces 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 historias minuciosas con respecto a la historia personal y familiar de VTE de la paciente. Si se indica riesgo protrombótico, las pacientes deben controlarse por factores trombofílicos. Las pacientes con análisis positivo deben ser aconsejadas respecto de su riesgo trombótico. La decisión de usar tamoxifeno en estas pacientes debe basarse en el riesgo general para la paciente. En pacientes seleccionadas, pueden justificarse el uso de tamoxifeno con anticoagulación profiláctica (referencia cruzada, ver Interacciones con otros Productos Medicinales y otras Formas de Interacción).
- El riesgo de VTE aumenta además por obesidad severa, aumento de la edad y todos los otros factores de riesgo de VTE. 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 Productos Medicinales y otras Formas de Interacción). La profilaxis anticoagulante a largo plazo puede justificarse para algunas pacientes con cáncer de mama que tienen múltiples factores de riesgo de VTE.
- Cirugía e inmovilidad: para pacientes que están siendo tratadas por infertilidad, se debe discontinuar el tamoxifeno por lo menos 6 semanas antes de la cirugía o de una inmovilidad prolongada (si fuera posible) y reiniciar sólo cuando la paciente haya recuperado su movilidad total. Para las pacientes con cáncer de mama, el tratamiento con tamoxifeno sólo debe discontinuarse si el riesgo de trombosis inducida por tamoxifeno justifica claramente los riesgos asociados con la interrupción del tratamiento. Todas las pacientes deben recibir adecuadas medidas profilácticas para la trombosis y deben incluir medias de compresión graduada durante el período de hospitalización, deambulación temprana, si fuera posible y tratamiento anticoagulante.
- Si cualquier paciente presenta VTE, se debe discontinuar inmediatamente el uso de tamoxifeno y se deben iniciar medidas antitrombóticas adecuadas. En pacientes que están siendo tratadas por infertilidad, no se debe reiniciar el uso de tamoxifeno a menos que exista una explicación alternativa precisa para su evento trombótico. En pacientes que reciben tamoxifeno para el cáncer de mama, la decisión de reiniciar el uso de tamoxifeno debe tomarse con respecto al riesgo general de la paciente. En pacientes seleccionadas con cáncer de mama, puede justificarse el uso continuo de tamoxifeno con anticoagulación profiláctica.
- Se debe aconsejar a todas las pacientes que contacten a sus médicos de inmediato si detectan cualquier síntoma de VTE.
- No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en niños. En particular, no se han estudiado los efectos a largo plazo del tamoxifeno en el crecimiento, la pubertad y desarrollo general.

Interacciones con otros Productos Medicinales y otras Formas de Interacción

Cuando se administra *Tamoxifeno Blipack* en combinación con anticoagulantes cumarínicos puede producirse un aumento significativo en el efecto anticoagulante. Cuando se coadministran estas drogas, se recomienda monitorear a la paciente de manera cuidadosa.

BLIPACK S.A.
ORLANDO DANIEL FERRETTA
APODERADO LEGAL

BLIPACK S.A.
MARTIN A. MICELI
Director Técnico
M.N. 16163

4033



Cuando se administra *Tamoxifeno Blipack* en combinación con agentes citotóxicos para el tratamiento del cáncer de mama, existe un aumento en el riesgo de mayores eventos tromboembólicos (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas). Debido a este mayor riesgo de VTE, se debe considerar la profilaxis de la trombosis para estas pacientes durante el período de la quimioterapia concomitante.

El uso de tamoxifeno en combinación con anastrozol como tratamiento adyuvante no ha demostrado eficacia comparado con tamoxifeno solo.

Como *Tamoxifeno Blipack* se metaboliza a través del citocromo P450 3A4, se requiere cuidado al coadministrarlo con drogas tales como por ejemplo rifampicina, conocida por inducir esta enzima ya que los niveles de tamoxifeno se pueden reducir. Se desconoce la importancia clínica de esta reducción.

Se ha reportado en la literatura una interacción farmacocinética con inhibidores de CYP2D6 presentando una disminución de los niveles plasmáticos de un metabolito activo de tamoxifeno, 4-hidroxi-N-desmetiltamoxifeno (endoxifeno). Se desconoce la relevancia de esto en cuanto a la práctica clínica.

Embarazo y lactancia

Embarazo: no debe administrarse *Tamoxifeno Blipack* durante el embarazo. Ha habido un pequeño número de informes de abortos espontáneos, defectos congénitos y muerte fetal después de que las mujeres han ingerido *Tamoxifeno Blipack*, si bien no se ha establecido una relación causal.

Los estudios de toxicología reproductiva en ratas, conejos y monos no han mostrado potencial teratogénico.

En modelos con roedores sobre el desarrollo del sistema reproductivo fetal, el tamoxifeno se asoció con cambios similares a los causados por el estradiol, etinilestradiol, clomifeno y dietilestilbestrol (DES). Aunque se desconoce la importancia clínica de estos cambios, algunos de ellos, en especial la adenosis vaginal, son similares a los observados en mujeres jóvenes que han sido expuestas al DES en útero, con un riesgo de 1 en 1000 de desarrollar carcinoma de células claras de vagina o cérvix. Solo una pequeña cantidad de mujeres embarazadas han sido expuestas al tamoxifeno. No se ha informado que tal exposición haya causado subsecuentemente adenosis vaginal o carcinoma de células claras de vagina o cérvix en mujeres jóvenes expuestas intraútero a tamoxifeno.

Se debe advertir a las mujeres que no deben quedar embarazadas durante la administración de *Tamoxifeno Blipack* y que deben utilizar métodos anticonceptivos de barrera u otros no hormonales, si son sexualmente activas. Las pacientes premenopáusicas deben ser cuidadosamente examinadas antes de iniciar el tratamiento a fin de excluir embarazo. Se deberá informar a las mujeres sobre el riesgo potencial del feto, si hubiesen quedado embarazadas durante la administración de *Tamoxifeno Blipack* o dentro de los dos meses posteriores a la terapia.

Lactancia: se desconoce si *Tamoxifeno Blipack* se excreta a través de la leche materna y por lo tanto la droga no se recomienda durante el período de lactancia. La decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar la administración de *Tamoxifeno Blipack* debe basarse en la importancia de la droga para la madre.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias

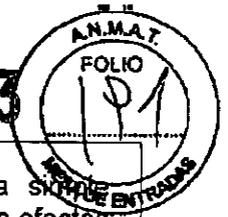
No existen pruebas de que *Tamoxifeno Blipack* cause daño en estas actividades.

Reacciones adversas

Los efectos colaterales pueden clasificarse ya sea debido a la acción farmacológica de la droga, por ejemplo, sofocos, hemorragia vaginal, flujo vaginal, prurito vulvar, y recrudescimiento tumoral o como efectos colaterales más generales, por ejemplo, intolerancia gastrointestinal, cefalea, mareos y, en ocasiones, retención de líquido y alopecia.

BLIPACK S.A.
ORLANDO DANIEL PERRETTA
APODERADO LEGAL


BLIPACK S.A.
MARTIN A. MICELI
Director Técnico
M.N. 16163



Cuando los efectos colaterales son severos, es posible controlarlos mediante una reducción de la dosis (no menor a 20 mg/día) sin perder el control de la enfermedad. Si los efectos colaterales no responden a esta medida, puede ser necesario detener el tratamiento.

Se han informado erupciones cutáneas (incluyendo informes aislados de eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson y perfigoide ampollar) y reacciones poco frecuentes de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Una pequeña cantidad de pacientes con metástasis óseas han desarrollado hipercalcemia al inicio de la terapia.

Las disminuciones en el recuento de plaquetas, por lo general 80000-90000 por mm³ pero en ocasiones inferior, se han informado en pacientes que toman tamoxifeno para el cáncer de mama.

Se ha descrito una serie de casos de alteración visual, incluyendo informes de cambios corneales y retinopatía en pacientes que reciben *Tamoxifeno Blipack*. Se ha informado una mayor incidencia de cataratas en asociación con la administración de *Tamoxifeno Blipack*. Se han reportado casos de neuropatía óptica y neuritis óptica en pacientes que reciben tamoxifeno y, en unos pocos casos, se produjo ceguera.

Se han informado fibroides uterinos, endometriosis y cambios endometriales que incluyen hiperplasia y pólipos.

Las tumefacciones ováricas quísticas se han observado ocasionalmente en mujeres premenopáusicas que reciben *Tamoxifeno Blipack*.

Se ha observado leucopenia después de la administración de *Tamoxifeno Blipack*, a veces relacionada con anemia y/o trombocitopenia. Se ha informado neutropenia en pocas ocasiones; esto a veces puede ser severo.

Existe evidencia de un aumento en la incidencia de accidentes cerebrovasculares isquémicos y eventos tromboembólicos incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, durante el tratamiento con tamoxifeno (ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones e interacciones con otras formas medicinales y otras formas de interacción).

Cuando se usa *Tamoxifeno Blipack* en combinación con agentes citotóxicos, existe un mayor riesgo de eventos tromboembólicos.

Se han reportado calambres en las piernas generalmente en pacientes que reciben *Tamoxifeno Blipack*.

Con muy poca frecuencia, se han informado casos de neumonitis intersticial.

Tamoxifeno Blipack se ha asociado con cambios en los niveles enzimáticos del hígado y en pocas ocasiones con un espectro de anomalías hepáticas más severas incluyendo hígado graso, colestasis y hepatitis.

En muy pocas ocasiones, la elevación de los niveles séricos de triglicéridos, en algunos casos con pancreatitis, puede estar asociada con el uso de *Tamoxifeno 20 Blipack*.

Una mayor incidencia del cáncer endometrial y sarcoma uterino (principalmente tumores malignos mixtos de Mullerian) se ha informado en asociación con el tratamiento con *Tamoxifeno Blipack*.

Sobredosis

En teoría, se espera que una sobredosis acentúe los efectos colaterales farmacológicos mencionados anteriormente. Las observaciones realizadas en animales muestran que una sobredosis extrema (100 a 200 veces la dosis diaria recomendada) puede producir efectos estrogénicos.

Existen informes en la literatura de que *Tamoxifeno Blipack* administrando varias veces con la dosis estándar puede estar asociado con la prolongación del intervalo QT del ECG.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 u otros Centro de Intoxicaciones.

Presentación

Envase conteniendo 30 comprimidos.


BLIPACK S.A.
ORLANDO DANIEL PERRETTA
APODERADO LEGAL


BLIPACK S.A.
MARTIN A. MICELI
Director Técnico
M.N. 16163

4033



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

“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA
Y NO DEBE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA”

CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 30 °C

CONSERVAR SIEMPRE EL PRODUCTO EN SU ENVASE ORIGINAL

Elaborado por Blipack S.A.

Planta industrial Av. Juan B. Justo 7669, CABA

Director técnico: Martín Alejandro Miceli – Farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – ANMAT

Certificado N°


BLIPACK S.A.
ORLANDO DANIEL PERRETTA
APODERADO LEGAL


BLIPACK S.A.
MARTINA A. MICELI
Director Técnico
M.N. 16163

4033



Tamoxifeno Blipack

Tamoxifeno 20 mg

Comprimidos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

LEA CON CUIDADO ESTA INFORMACION ANTES DE TOMAR EL MEDICAMENTO

Cada comprimido de Tamoxifeno Blipack contiene:

Ingrediente activo:

Citrato de Tamoxifeno (equivalente a 20 miligramos de base) 30,4 miligramos

Ingredientes inactivos:

Almidón de maíz, Almidón pregelatinizado, Celulosa microcristalina PH 102, Estearato de magnesio, Lactosa monohidrato y Povidona K-30.

Acción:

Antiestrógeno.

¿Para qué se usa?:

Se utiliza para el tratamiento de cáncer de mama e infertilidad por inhibición de la ovulación.

¿Qué personas no pueden recibir Tamoxifeno Blipack?:

- Embarazadas.
- Pacientes premenopáusicas deben ser cuidadosamente examinadas antes del tratamiento de cáncer de mama o infertilidad para excluir la posibilidad de embarazo.
- Pacientes que han experimentado hipersensibilidad al producto o a cualquiera de sus componentes.
- Tratamiento por infertilidad: pacientes con una historia personal o familiar de eventos tromboembólicos venosos idiopáticos confirmados o con un defecto genético conocido.
- Niños: no se dispone de datos de seguridad a largo plazo. En particular, no se han estudiado los efectos a largo plazo del tamoxifeno en el crecimiento, la pubertad y desarrollo general.

¿Qué cuidados debo tener antes de tomar este medicamento?:

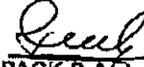
Si usted tiene síntomas ginecológicos anormales (hemorragia vaginal, irregularidades menstruales, secreción vaginal); síntomas tales como presión o dolor pélvico; tromboembolia venosa; debe consultar a su médico antes de tomarlo.

Si usted recibe algún otro medicamento, está embarazada o dando el pecho a su bebé, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Embarazo y lactancia

Embarazo: no debe administrarse Tamoxifeno Blipack durante el embarazo. Ha habido un pequeño número de informes de abortos espontáneos, defectos congénitos y muerte fetal después de que las mujeres han ingerido tamoxifeno, si bien no se ha establecido una relación causal.

BLIPACK S.A.
ORLANDO DANIEL PERRETTA
APODERADO LEGAL


BLIPACK S.A.
MARTINA A. MICELI
Director Técnico
M.N. 16163

4033



Lactancia: se desconoce si tamoxifeno se excreta a través de la leche materna y por lo tanto la droga no se recomienda durante el período de lactancia. La decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar la administración de *Tamoxifeno Blipack* debe basarse en la importancia de la droga para la madre.

¿Qué cuidados debo tener mientras estoy tomando este medicamento?:

Pueden aparecer efectos no deseados causados por el medicamento, los efectos pueden clasificarse ya sea debido a la acción del medicamento (por ejemplo, sofocos, hemorragia vaginal, flujo vaginal, prurito vulvar, y recrudescimiento tumoral) o como efectos más generales (por ejemplo, intolerancia gastrointestinal, cefalea, mareos y, en ocasiones, retención de líquido y alopecia).

Se han informado erupciones cutáneas y reacciones poco frecuentes de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Una pequeña cantidad de pacientes con metástasis óseas han desarrollado hipercalcemia al inicio de la terapia.

Modificaciones en los datos normales de laboratorio (disminuciones en el recuento de plaquetas, leucopenia, neutropenia)

Se ha descrito una serie de casos de alteración del sentido de la vista (cambios corneales, retinopatía, cataratas, neuropatía óptica y neuritis óptica)

Se han informado síntomas ginecológicos (fibroides uterinos, endometriosis y cambios endometriales que incluyen hiperplasia y pólipos, tumefacciones ováricas quísticas)

Existe evidencia de un aumento en la incidencia de accidentes cerebrovasculares isquémicos y eventos tromboembólicos incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

Cuando se usa tamoxifeno existe un mayor riesgo de eventos tromboembólicos.

Se han reportado calambres en las piernas.

Con muy poca frecuencia, se han informado casos de neumonitis intersticial.

Tamoxifeno se ha asociado con cambios en los niveles enzimáticos del hígado y en pocas ocasiones con un espectro de anomalías hepáticas más severas incluyendo hígado graso, colestasis y hepatitis.

En muy pocas ocasiones, la elevación de los niveles séricos de triglicéridos, en algunos casos con pancreatitis, puede estar asociada con el uso de tamoxifeno.

Una mayor incidencia del cáncer endometrial y sarcoma uterino (principalmente tumores malignos mixtos de Mullerian) se ha informado en asociación con el tratamiento con tamoxifeno.

¿Cómo se usa este medicamento?:

Vía de administración: oral

- Cáncer de mama

Adultos: la dosis diaria recomendada de tamoxifeno por lo general es de 20 mg.

Pacientes ariasas: se han utilizado regímenes de dosis de tamoxifeno similares en pacientes ariasas con cáncer de mama y en algunas de estas pacientes se han utilizado como única terapia.

- Infertilidad anovulatoria

Antes de comenzar cualquier tratamiento, ya sea inicial o subsiguiente, la posibilidad de embarazo debe excluirse. En los casos de mujeres que menstrúan regularmente, pero con ciclos anovulatorios, el tratamiento inicial consiste en dosis diarias de 20 mg administradas el segundo, tercer, cuarto y quinto día del ciclo menstrual. Si se registra una temperatura basal no satisfactoria o existe moco cervical preovulatorio escaso, indica que esta terapia inicial no ha sido exitosa, otros tratamientos pueden proporcionarse durante los períodos menstruales siguientes aumentando la dosis a 40 mg y luego a 80 mg diarios.

BLIPACK S.A.
DANIEL PERRETTA
APODERADO LEGAL

[Signature]
BLIPACK S.A.
MARTIN A. MICELI
Director Técnico
M.N. 16163

En mujeres que no menstrúan de manera regular, el tratamiento inicial puede comenzar cualquier día. Si no se pueden demostrar signos de ovulación, se deberá instituir un tratamiento posterior que puede comenzar 45 días más tarde, con un aumento en la dosis según se explicó anteriormente. Si la paciente responde a la medicación con menstruación, entonces el siguiente curso de tratamiento comienza el segundo día del ciclo.

Uso en niños: no se recomienda el uso de *Tamoxifeno Blipack* en niños, ya que no se determinó la seguridad y eficacia.

¿Qué debo hacer ante una sobredosis, o si tomé más cantidad de la necesaria?:

Llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.

Centros de intoxicación:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777u otros Centro de intoxicaciones.

¿Tiene usted alguna pregunta?

Puede comunicarse con nuestro Departamento de atención al consumidor: 4136-7225.

"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."

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

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MEDICO Y/O FARMACEUTICO

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA".

CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 30 °C

CONSERVAR SIEMPRE EL PRODUCTO EN SU ENVASE ORIGINAL

Elaborado por Blipack S.A.

Planta industrial Av. Juan B. Justo 7669, CABA

Director técnico: Martín Alejandro Miceli – Farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – ANMAT

Certificado Nº

Fecha de última revisión del prospecto autorizado por la ANMAT:

Presentación

Envase conteniendo 30 comprimidos.



BLIPACK S.A.
ORLANDO DANIEL PERRETTA
APODERADO LEGAL



BLIPACK S.A.
MARTINA MICELI
Director Técnico
M.N. 16163



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-019456-12-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 4033 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por BLIPACK S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: TAMOXIFENO BLIPACK.

Nombre/s genérico/s: TAMOXIFENO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: JUAN B. JUSTO 7669, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES (BLIPACK S.A.).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: TAMOXIFENO BLIPACK.

Clasificación ATC: L02BA01.



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

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE CANCER DE MAMA E INFERTILIDAD ANOVULATORIA.

Concentración/es: 30.4 mg de TAMOXIFENO CITRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TAMOXIFENO CITRATO 30.4 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.5 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 24 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 82.1 mg, POVIDONA K 30 3 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 120 mg, ALMIDON DE MAIZ 36 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE OPA / AL / PVC / AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 MESES.

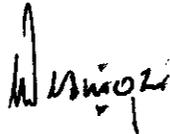
Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 30°C EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a BLIPACK S.A. el Certificado N° **57185**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **26 JUN 2013** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

4033


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.