



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº 6375

BUENOS AIRES, 15 JUN 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-005714-16-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TAMOXIFENO MICROSULES / TAMOXIFENO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, TAMOXIFENO 10 mg – 20 mg, aprobada por Certificado Nº 51.208.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

7

VP

d



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N°  
**6 3 7 5**

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la  
Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el  
Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de  
2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el  
paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada  
TAMOXIFENO MICROSULES / TAMOXIFENO, Forma farmacéutica y  
concentración: COMPRIMIDOS, TAMOXIFENO 10 mg – 20 mg, aprobada  
por Certificado N° 51.208 y Disposición N° 6659/03, propiedad de la  
firma MICROSULES ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 3 a  
47, para los prospectos y de fojas 48 a 80, para la información para el  
paciente.

✓

VP

♂



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° **6 3 7 5**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6659/03 los prospectos autorizados por las fojas 3 a 17 y la información para el paciente autorizada por las fojas 48 a 58, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.208 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

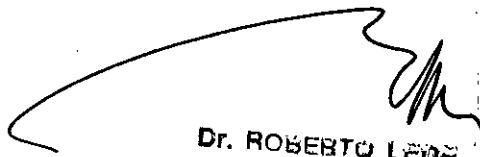
ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005714-16-2

DISPOSICIÓN N°

Jfs

**6 3 7 5**

  
Dr. ROBERTO LEDEZ  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

VP  
d



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6.375**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.208 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MICROSULES ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TAMOXIFENO MICROSULES / TAMOXIFENO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, TAMOXIFENO 10 mg – 20 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6659/03.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-013639-02-3.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 6659/03.	Prospectos de fs. 3 a 47, corresponde desglosar de fs. 3 a 17. Información para el paciente de fs. 48 a 58.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

VP  
J



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de  
Autorización N° 51.208 en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
días....., del mes de **15 JUN 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-005714-16-2

DISPOSICIÓN N°

Jfs

**6375**

Dr. ROBERTO LEDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

VP  
d

Proyecto de Prospecto para profesional  
Industria Argentina

6375  
15 JUN 2016



**TAMOXIFENO MICROSULES**  
**TAMOXIFENO 10 mg – 20 mg**  
Comprimidos  
Venta Bajo Receta Archivada

**Composición**

Cada comprimido contiene:

**TAMOXIFENO MICROSULES 10 mg**

Tamoxifeno (como citrato) 10 mg

*Excipientes:* Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Estearato de magnesio, Povidona K 30.

**TAMOXIFENO MICROSULES 20 mg**

Tamoxifeno (como citrato) 20 mg

*Excipientes:* Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Estearato de magnesio, Povidona K 30.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antiestrógeno no esteroideo. Código ATC: L02BA01.

**INDICACIONES**

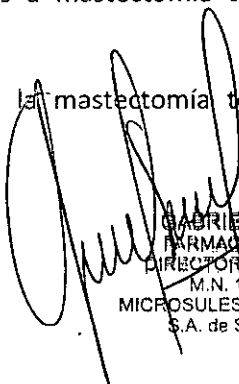
TAMOXIFENO MICROSULES está indicado para:

**-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.

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

6375



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

TAMOXIFENO MICROSULES 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 MICROSULES 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 MICROSULES para reducir la incidencia de cáncer de mama deberá basarse en el análisis individual de los beneficios y riesgos del tratamiento con tamoxifeno.

**- Tratamiento de la infertilidad anovulatoria.**

#### **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

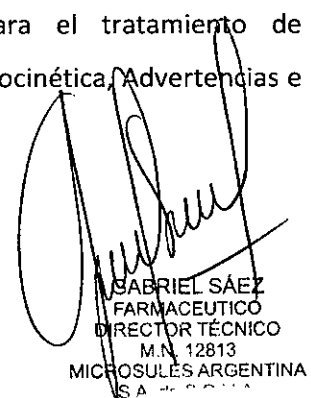
El tamoxifeno es un fármaco no esteroideo, que exhibe un espectro complejo de efectos farmacológicos estrogénicos antagonistas y agonistas de los estrógenos en diferentes tejidos. En pacientes con cáncer de mama, a nivel del tumor, el tamoxifeno actúa principalmente como un antiestrógeno, uniéndose a los receptores hormonales compitiendo con los estrógenos. El tratamiento coadyuvante con tamoxifeno del carcinoma mamario mejora la supervivencia 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.



GABRIEL SÁEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A.

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 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.

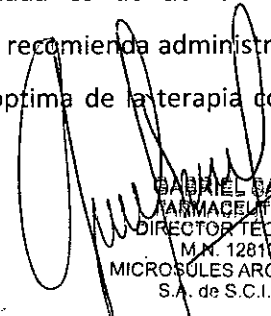
#### Excreción

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.

#### POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

##### -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, ó 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.



GABRIEL BÁEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 1281B  
MICROSÚLES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.



**-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 MICROSULES, 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 descripta. Si la paciente responde a la medicación con una menstruación, el siguiente curso de tratamiento comenzará el 2º día del ciclo menstrual.

**CONTRAINDICACIONES**

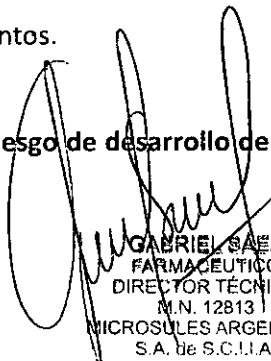
TAMOXIFENO MICROSULES está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o alguno de sus componentes. TAMOXIFENO MICROSULES no debe ser administrado durante el embarazo; existen reportes en la literatura de abortos espontáneos, defectos congénitos y muerte fetal después 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 MICROSULES 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 MICROSULES 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:**



GABRIEL SÁEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

Los eventos adversos y 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 MICROSULES para reducir su riesgo de desarrollo de cáncer de mama. Los beneficios de TAMOXIFENO MICROSULES superan sus riesgos en las mujeres ya diagnosticadas con cáncer de mama.

#### **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 ( $\geq 2$  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 MICROSULES o haya recibido anteriormente TAMOXIFENO MICROSULES 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

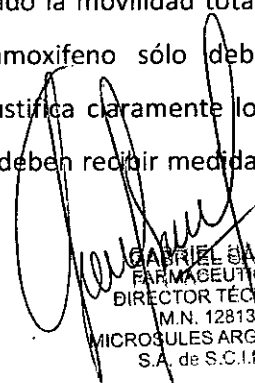


endometriosis y fibromas uterinos en mujeres tratadas con tamoxifeno. Se cree que el mecanismo subyacente está relacionado con las propiedades estrogénicas del tamoxifeno. También se observaron quistes ováricos en un pequeño número de pacientes premenopáusicas con cáncer de mama avanzado tratadas con 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 MICROSULES 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 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

  
GABRIEL SÁEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.

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**

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.

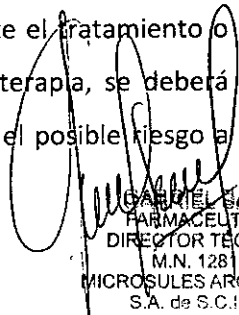
#### **Metabolizadores lentos CYP2D6 y medicamentos inhibidores de CYP2D6**

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 MICROSULES 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 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  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) 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 MICROSULES 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



GABRIEL SÁEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.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.

## **PRECAUCIONES**

### **Generales**

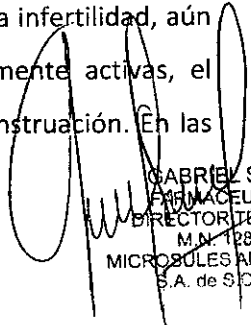
Se informó disminución en los recuentos de plaquetas, generalmente entre 50.000 a 100.000/mm<sup>3</sup> y raramente más bajos, en pacientes que recibían tamoxifeno para el cáncer de mama. En pacientes con trombocitopenia significativa, se registraron raros episodios hemorrágicos, de incierta relación 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 MICROSULES 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 MICROSULES 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 TAMOXIFENO MICROSULES para reducir su riesgo de cáncer de mama. Todas las mujeres premenopáusicas que estén recibiendo TAMOXIFENO MICROSULES y hasta dos meses después de finalizar el tratamiento con TAMOXIFENO MICROSULES, 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 MICROSULES deberá iniciarse durante la menstruación. En las



GABRIEL SÁEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12812  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.A.



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 MICROSULES**

Se indicará a las mujeres que estén tomando o hayan tomado TAMOXIFENO MICROSULES 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 MICROSULES. (ver Advertencias).

A las mujeres que consideren el empleo de TAMOXIFENO MICROSULES 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 MICROSULES 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.

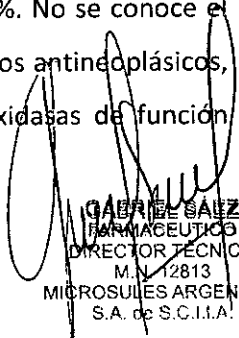
#### **Pruebas de laboratorio**

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

  
GABRIEL SÁEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.A.

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

#### **Interacciones con pruebas de laboratorio**

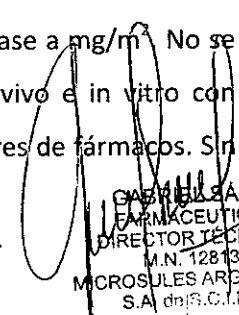
Se han informado elevaciones de la hormona T4 en algunas pacientes posmenopáusicas, que podrían explicarse por el aumento de la globulina de unión a la tiroxina; estas elevaciones no se vieron acompañadas por hipertiroidismo clínico. Las variaciones en el índice cariopictórico en los extendidos vaginales 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  $\text{mg}/\text{m}^2$ , revelaron un aumento significativo en la ocurrencia de carcinoma hepatocelular con todas las dosis. Se observaron tumores ováricos de células granulosas 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  $\text{mg}/\text{m}^2$ . 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



GABRIEL SÁEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de I.S.C.I.A.





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 teratogénicos en ratas, monos ni conejos.

#### **Embarazo Categoría D**

TAMOXIFENO MICROSULES 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 MICROSULES 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 MICROSULES 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**

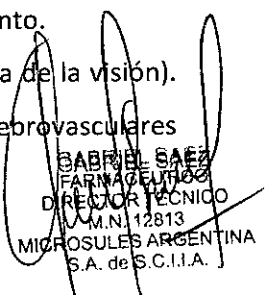
Las reacciones adversas por tamoxifeno son relativamente leves y raramente conllevan la severidad suficiente que motive la discontinuación del tratamiento en pacientes con cáncer de mama. Cuando ocurren, se recomienda intentar su control y mantener la terapia reduciendo la dosis (no menor a 20 mg/día). 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 observadas con una frecuencia  $\geq 0,01\%$  y  $< 0,1\%$ ; y muy raras a las que aparecen con una 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

  
GABRIEL SÁEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
N.º M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.A.

6375



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.

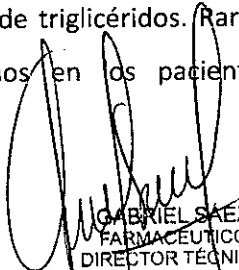
**Hemolinfáticas.** Frecuentes: anemia. Ocasionales: trombocitopenia, leucopenia (en algunos casos asociado a la aparición de anemia y/o trombocitopenia), neutropenia. Raras: agranulocitosis.

**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.

  
GABRIEL SÁEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.L.A.

6375



## **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

“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).

**Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños.**

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

*Conservar en lugar seco, protegido de la luz a una temperatura entre 20 y 25 °C.*

### **Presentación**

**TAMOXIFENO MICROSULES 10 mg:** Envases con 30 y 60 comprimidos.

**TAMOXIFENO MICROSULES 20 mg:** Envases con 10, 30 y 60 comprimidos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.208

**Director Técnico:** Gabriel Saez. Farmacéutico.

GABRIEL SÁEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.O. S.R.L.

6 3 7 5



**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.f.A.**

Ruta Panamericana km 36,5 (B1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires

TE (03327) 452629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

**Elaboración:** Av. Juan B. Justo 7669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires y/o Laprida 43,  
Avellaneña, Provincia de Buenos Aires

**Fecha última revisión:**

GABRIEL SÁEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.f.A.

2

6 3 7 5



Proyecto de Prospecto para paciente  
Industria Argentina

**TAMOXIFENO MICROSULES**

**TAMOXIFENO 10 - 20 mg**

Comprimidos

Venta Bajo Receta Archivada

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido contiene:

Tamoxifeno (como citrato) 10 ó 20 mg

*Excipientes:* Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Estearato de magnesio, Povidona K 30.

**LEA TODO EL PROSPECTO DETENIDAMENTE ANTES DE EMPEZAR A TOMAR EL MEDICAMENTO**

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

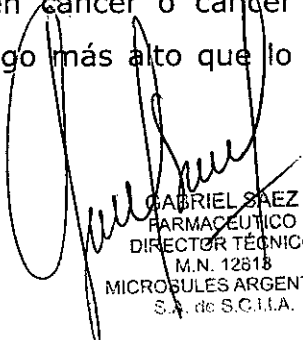
Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**¿QUÉ ES TAMOXIFENO MICROSULES Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**

TAMOXIFENO MICROSULES 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 MICROSULES 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

  
GABRIEL SÁEZ  
FARMACEÚTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12818  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

6375



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 MICROSULES puede bloquear los efectos de los estrógenos. Debido a ello, TAMOXIFENO MICROSULES 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 MICROSULES puede reducir el riesgo de una mujer de desarrollar un nuevo cáncer de mama. TAMOXIFENO MICROSULES puede evitar que el cáncer se disemine a otras partes del organismo. TAMOXIFENO MICROSULES puede tratar el cáncer de mama que se ha diseminado a otras partes del cuerpo (cáncer de mama metastásico).

- TAMOXIFENO MICROSULES está indicado en el tratamiento de determinadas formas de infertilidad (infertilidad anovulatoria).

### **¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBO SABER SOBRE TAMOXIFENO MICROSULES?**

*Los beneficios de TAMOXIFENO MICROSULES 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*



GABRIEL SÁEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de R.C.I.A.

6375



*TAMOXIFENO MICROSULES en la reducción de la probabilidad de desarrollar cáncer de mama es mayor que sus posibles riesgos.*

### **ANTES DE TOMAR TAMOXIFENO MICROSULES**

- Antes de tomar TAMOXIFENO MICROSULES, informe a su médico si alguna vez ha experimentado una reacción alérgica (hipersensibilidad) al principio activo o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Antes de tomar TAMOXIFENO MICROSULES, 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.

### **Embarazo y lactancia.**

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

### **Uso en niños**

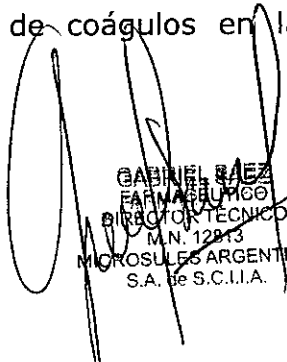
- TAMOXIFENO MICROSULES no debe administrarse a niños, ya que no se han establecido su seguridad ni su eficacia en este grupo de edad.

### **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.

  
GABRIEL BAEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12843  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

d.

6375



- TAMOXIFENO MICROSULES no debe ser empleado con inhibidores de la aromatasas tales como anastrozol, letrozol o exemestano.

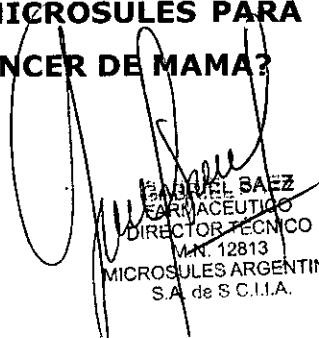
### **RIESGOS PRINCIPALES DE TAMOXIFENO MICROSULES**

- TAMOXIFENO MICROSULES puede provocar efectos adversos, algunos de ellos graves e incluso fatales (Ver "¿Cuáles son los posibles RIESGOS PRINCIPALES DE TAMOXIFENO MICROSULES?")
- TAMOXIFENO MICROSULES puede aumentar la probabilidad de desarrollar cáncer de útero/endometrio. Se desconoce cuál será el riesgo preciso para cada mujer en particular.
- TAMOXIFENO MICROSULES 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 MICROSULES**

- Consulte a su médico sobre los métodos anticonceptivos que debe emplear, ya que 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 vaginal inusual u otros síntomas ginecológicos (tales como cambios en el flujo vaginal, dolor o presión en la zona pélvica) durante el tratamiento con TAMOXIFENO MICROSULES 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 MICROSULES.

### **¿QUÉ NO SE SABE SOBRE TOMAR TAMOXIFENO MICROSULES PARA REDUCIR LA PROBABILIDAD DE DESARROLLAR CÁNCER DE MAMA?**

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.A.



6373



No se sabe:

Si TAMOXIFENO MICROSULES reduce la probabilidad de desarrollar cáncer de mama en todas las mujeres con genes anormales del cáncer mama.

Si tomar TAMOXIFENO MICROSULES 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 MICROSULES ayuda a una mujer a vivir más.

Los beneficios de tomar TAMOXIFENO MICROSULES si usted tiene menos de 35 años de edad.

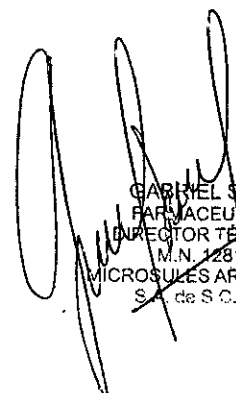
### **¿CÓMO TOMAR TAMOXIFENO MICROSULES?**

Siga exactamente las instrucciones de administración de TAMOXIFENO MICROSULES 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 MICROSULES. No suspenda el tratamiento antes de que su médico se lo diga. La dosis usual es de 20 mg a 40 mg de TAMOXIFENO MICROSULES, pero puede variar de acuerdo a la indicación y la situación de cada paciente. Normalmente TAMOXIFENO MICROSULES 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:



GABRIEL SÁEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S. de S.C.I.A.

6375



HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247  
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777  
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".

### **¿QUÉ DEBO HACER MIENTRAS ESTÉ TOMANDO TAMOXIFENO MICROSULES?**

Mientras esté tomando TAMOXIFENO MICROSULES, 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 MICROSULES 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 MICROSULES 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 MICROSULES" y "¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TAMOXIFENO MICROSULES?".

Coménteles a todos los médicos que consulte que está tomando TAMOXIFENO MICROSULES. Coménteles a su médico de inmediato si detecta algún bulto nuevo en la mama.

### **¿QUÉ DEBO EVITAR MIENTRAS TOMO TAMOXIFENO MICROSULES?**

**No debe quedar embarazada mientras esté tomando TAMOXIFENO MICROSULES o por 2 meses después de dejar de tomarlo.**

TAMOXIFENO MICROSULES puede hacer que los métodos anticonceptivos hormonales dejen de actuar. Los métodos hormonales incluyen píldoras anticonceptivas, parches, inyecciones, anillos e implantes. Por lo tanto, mientras tome TAMOXIFENO MICROSULES, **emplee métodos anticonceptivos que no contengan hormonas**, tales como preservativos, diafragmas con espermicida o DIU simples. Si quedara

  
GABRIEL SÁEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

6375



embarazada, suspenda la toma de TAMOXIFENO MICROSULES de inmediato y comuníquese con su médico.

**No amamante a su bebé.** No se sabe si TAMOXIFENO MICROSULES 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 MICROSULES sin recomendación de su médico.

### **¿QUIÉNES NO DEBEN TOMAR TAMOXIFENO MICROSULES?**

No tome TAMOXIFENO MICROSULES por ninguna razón si usted:

- Está embarazada o planea quedar embarazada durante el tratamiento con TAMOXIFENO MICROSULES o durante los 2 meses posteriores a la finalización o suspensión del tratamiento. Lleva alrededor de 2 meses eliminar TAMOXIFENO MICROSULES 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 MICROSULES. **Si usted quedara embarazada durante el tratamiento con TAMOXIFENO MICROSULES, suspenda la toma de inmediato y comuníquese con su médico. TAMOXIFENO MICROSULES puede dañar a su bebé en gestación.** (Ver "Embarazo y lactancia").

- **Está en período de lactancia.** No sabemos si TAMOXIFENO MICROSULES puede pasar a su leche y dañar a su bebé. (Ver "Embarazo y lactancia").

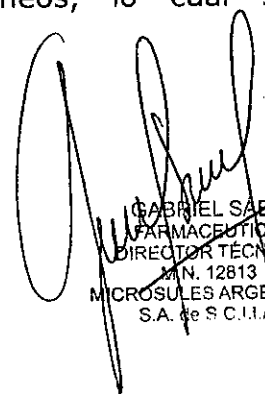
- Ha presentado una reacción alérgica al tamoxifeno o a cualquiera de los demás componentes de TAMOXIFENO MICROSULES.

- No tome TAMOXIFENO MICROSULES 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.



GABRIEL SÁEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12613  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

- 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 ADVERSOS DE TAMOXIFENO MICROSULES?**

Al igual que todos los medicamentos, TAMOXIFENO MICROSULES 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 MICROSULES, esté o no mencionado en este prospecto.

El efecto adverso más común de TAMOXIFENO MICROSULES 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 adverso 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 adversos serios de TAMOXIFENO MICROSULES. 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 MICROSULES. 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.

● Cataratas o mayor probabilidad de necesitar cirugía de cataratas. El signo de estos problemas es la pérdida lenta de la nitidez visual.

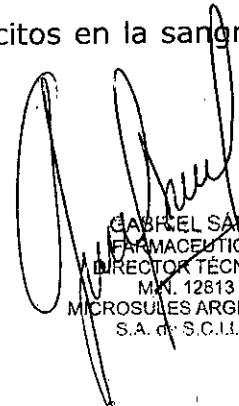
● Problemas hepáticos, incluida ictericia. Los signos de problemas hepáticos incluyen falta de apetito y color amarillento de la piel o del blanco de los ojos.

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,



GABRIEL SÁEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

6 3 7 5



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 MICROSULES. Para obtener más información, pregunte a su médico o farmacéutico. Llame a su médico para que lo asesore sobre los efectos colaterales.

**Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños.**

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

***"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"***

*Conservar en lugar seco, protegido de la luz a una temperatura entre 20 y 25°C.*

#### **Presentación**

**Tamoxifeno 10 mg:** Envases con 30 y 60 comprimidos.

**Tamoxifeno 20 mg:** Envases con 10, 30 y 60 comprimidos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.208.

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez. Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**



GABRIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.

d.

6375



Ruta Panamericana km 36,5 (B1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Provincia de Buenos Aires

TE (03327) 452629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

Elaborado en: Av. Juan B. Justo 7669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
y/o Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Fecha de última revisión:



GABRIEL SÁEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.O.L.A.