



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-50494411-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-50494411-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NOLVADEX – D / TAMOXIFENO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TAMOXIFENO 20 mg; aprobado por Certificado N° 37.577.

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

Que 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° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NOLVADEX – D / TAMOXIFENO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS

RECUBIERTOS, TAMOXIFENO 20 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-108641916-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-108641863-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 37.577, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-50494411-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.11.08 16:50:08 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.08 16:50:20 -03:00

PROSPECTO
(Información para el paciente)

Nolvadex®-D
Tamoxifeno 20 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Inglesa

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

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Nolvadex®-D y para qué se utiliza

¿Qué es Nolvadex®-D?

Nolvadex®-D contiene una droga llamada tamoxifeno. La misma pertenece a un grupo de drogas llamadas "anti-estrógeno".

Para que se utiliza **Nolvadex®-D**:

- **Nolvadex®-D** se utiliza para tratar el cáncer de mama.
- También se usa para tratar la infertilidad femenina causada por una insuficiencia en la producción y liberación apropiada de los óvulos (ovulación).
- **Nolvadex®-D** también puede reducir el riesgo de desarrollar cáncer de mama en aquellas mujeres que tienen una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama (su riesgo). Es importante que su médico calcule su riesgo de desarrollar cáncer de mama y analice el resultado con usted antes de comenzar el tratamiento. Hay una serie de herramientas específicas disponibles para calcular el riesgo de cáncer de mama, con base en información tal como su edad, antecedentes familiares, genética, factores reproductivos (por ejemplo, edad en la que comenzaron y finalizaron los períodos, tuvo hijos o no, recibió o se encuentra recibiendo terapia de reemplazo hormonal y/o píldora anticonceptiva oral) y antecedentes de enfermedad mamaria. A pesar de que las herramientas pueden estimar su riesgo, no significa que usted tendrá cáncer de mama, tener un mayor riesgo significa que usted tiene una mayor probabilidad de desarrollar

cáncer de mama. Si usted y su médico están considerando usar **Nolvadex®-D** para esto, es importante comprender los beneficios así como los efectos secundarios de recibir **Nolvadex®-D** dado que actualmente usted no tiene cáncer de mama y **Nolvadex®-D** reduce, pero no detiene el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Como actúa Nolvadex®

El estrógeno es una sustancia natural del cuerpo conocido como "hormona sexual". Algunos cánceres de mama necesitan estrógeno para crecer y **Nolvadex®-D** actúa bloqueando los efectos del estrógeno.

2. Qué necesita saber antes de tomar Nolvadex®-D

No tome Nolvadex®-D si:

- está embarazada o piensa que podría estarlo (vea la sección sobre *Embarazo a continuación*).
- es alérgica al tamoxifeno o a cualquier otro ingrediente de **Nolvadex®-D** (enumerados en la *sección Contenido del envase e Información adicional*).
- está tomando anastrozol.
- está recibiendo cualquier tratamiento para la infertilidad.
- ha tenido coágulos sanguíneos en el pasado y su médico desconoce la causa.
- alguien de su familia ha tenido coágulos sanguíneos de causa desconocida.
- su médico le ha dicho que tiene una enfermedad de transmisión familiar que aumenta el riesgo de tener coágulos sanguíneos.
- Si está recibiendo medicamentos utilizados para prevenir la formación de coágulos sanguíneos tales como warfarina.

No tome **Nolvadex®-D** si cumple cualquiera de las condiciones anteriores. Si no está segura, consulte a su médico antes de tomar **Nolvadex®-D**.

Advertencias y precauciones:

Hable con su médico antes de tomar **Nolvadex®-D**.

En la cirugía de reconstrucción mamaria diferida (semanas o años después de la primera operación mamaria en la cual extrajeron sus propios tejidos para formar una nueva mama), **Nolvadex®-D** puede aumentar el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en los pequeños vasos del colgajo tisular, pudiendo causar complicaciones.

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

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

Tenga especial cuidado con **Nolvadex®-D** si tiene antecedentes de angioedema hereditario, ya que **Nolvadex®-D** puede causar o empeorar los síntomas de angioedema hereditario. Si

experimenta síntomas como hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta con dificultad para tragar o respirar, comuníquese con un médico de inmediato.

Reacciones cutáneas graves

Se han informado reacciones cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el tratamiento con **Nolvadex®-D**. Deje de usar **Nolvadex®-D** y busque atención médica inmediatamente si nota alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves que se describen en la sección 4.

Niños

Este medicamento no debe utilizarse en niños.

Cirugías:

Si va a ser sometida a una cirugía (incluyendo una cirugía programada), informe a su médico. Existe la posibilidad de que le recomienden dejar de tomar **Nolvadex®-D** durante un breve periodo de tiempo.

Otros medicamentos y Nolvadex®-D:

Por favor, informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento. Esto se debe a que **Nolvadex®-D** puede afectar la forma en que actúan algunos medicamentos y algunos medicamentos pueden tener efectos sobre **Nolvadex®-D**.

Especialmente, debe informar a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

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

Anticoncepción

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

Consulte a su médico para obtener asesoramiento sobre qué precauciones anticonceptivas debe tomar, ya que algunas pueden verse afectadas por **Nolvadex®-D**.

Embarazo y lactancia:

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

Embarazo:

- No tome **Nolvadex®-D** si está embarazada ya que puede afectar a su bebé en gestación.
- Evite quedar embarazada y amamantar mientras recibe **Nolvadex®-D** y durante nueve meses después de interrumpir el tratamiento. Si está tomando **Nolvadex®-D** y cree haber quedado embarazada, informe a su médico de inmediato.

Lactancia:

Si está amamantando, consulte a su médico antes de tomar **Nolvadex®-D**.

Conducción de vehículos y uso de maquinarias:

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

Los comprimidos de Nolvadex®-D contienen lactosa, dióxido de titanio y sodio:

- **Nolvadex®-D** comprimidos contiene lactosa, que es un tipo de azúcar. Si su médico le ha dicho que usted no puede tolerar o digerir algunos azúcares (intolerancia a algunos azúcares), consulte a su médico antes de tomar este medicamento.
- **Nolvadex®-D** comprimidos contiene dióxido de titanio. Esto puede causar problemas en un pequeño número de personas con sensibilidad a este ingrediente.
- **Nolvadex®-D** comprimidos contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "sin sodio".

3. Cómo tomar Nolvadex®-D

Siempre tome **Nolvadex®-D** exactamente como se lo indique su médico. Si no está seguro, verifíquelo con su médico.

Cáncer de mama:

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

Infertilidad:

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

- Si tiene períodos regulares, la dosis habitual es de un comprimido de 20 mg por día durante el 2^{do}, 3^{er}, 4^{to} y 5^{to} día de su ciclo.
- Si esto no funciona, es posible que su médico le recomiende tomar una dosis mayor de **Nolvadex®-D** durante su próximo ciclo. Si esto sucede, la dosis habitual es de 40 mg u 80 mg por día durante el 2^{do}, 3^{er}, 4^{to} y 5^{to} día de su ciclo.
- Si sus períodos no son regulares, usted puede comenzar a tomar los comprimidos durante cualquier día del mes.

Reducir el riesgo de cáncer de mama

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

Si toma más Nolvadex®-D de lo debido:

Contacte a su médico de inmediato o al hospital más cercano.

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

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

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

Si olvida tomar Nolvadex®-D.

- Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto lo recuerde. Sin embargo, si se acerca la hora de la próxima dosis, saltee la dosis omitida.
- No tome una dosis doble (dos dosis a la vez) para compensar una dosis olvidada.

Si tiene alguna otra pregunta sobre el uso de este producto, consulte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos, **Nolvadex®-D** puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los presentan.

Deje de tomar Nolvadex®-D e informe a su médico de inmediato si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos – usted puede necesitar tratamiento médico urgente:

- Síntomas de coágulo sanguíneo. Estos incluyen inflamación de la pantorrilla o pierna, dolor en el pecho o dificultad respiratoria o debilidad repentina.
- Síntomas de un accidente cerebrovascular. Éstos incluyen aparición repentina de lo siguiente: debilidad o parálisis de los brazos o piernas, incapacidad para mover las piernas o brazos, dificultad repentina para hablar, caminar o sostener cosas o dificultad para pensar. Estos síntomas son provocados por una reducción del abastecimiento de sangre al cerebro.
- Dificultad para respirar.
- Inflamación del rostro, labios, lengua o garganta que hace difícil tragar.
- Inflamación de las manos, pies o tobillos.
- Erupción alérgica (también llamada “urticaria”).
- Manchas rojizas no elevadas, en forma de diana o circulares en el tronco, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas erupciones cutáneas graves pueden ir precedidas de fiebre y síntomas similares a los de la gripe [Stevens-Johnson síndrome, necrólisis epidérmica tóxica]: estos efectos secundarios ocurren con poca frecuencia.
- Hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta, dificultad para tragar o respirar (angioedema). **Nolvadex-D®** puede causar o empeorar los síntomas del angioedema hereditario.

Informe a su médico de inmediato si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- Sangrado vaginal inusual.
- Períodos irregulares, especialmente si están asociados con un sangrado más abundante, dado que esto podría ser una señal de advertencia de un cierto tipo de cáncer que afecta el revestimiento de su útero (cáncer de endometrio).
- Secreción vaginal.

- Sensación de malestar en la zona abdominal inferior (pelvis) como dolor o presión.

Estos efectos pueden significar que ha habido cambios en el revestimiento de su útero (el endometrio). Algunas veces estos efectos son serios y podrían incluir cáncer. Estos pueden ocurrir durante o después del tratamiento con **Nolvadex®-D**.

Otros efectos adversos posibles:

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

- Náuseas.
- Retención de líquidos.
- Exantema cutáneo.
- Sofocos.
- Cansancio.
- Depresión

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de 10 personas)

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

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de 100 personas)

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

- Cirrosis hepática (problemas con el hígado).

Raros (puede afectar hasta 1 de 1.000 personas)

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

Muy raros (puede afectar hasta 1 de 10.000 personas)

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

Informe de efectos adversos

No se alarme por esta lista de posibles eventos. Es posible que no tenga ninguno de ellos. Si experimenta algún efecto adverso, hable con su médico. Esto incluye cualquier efecto adverso posible no enumerado en este prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

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

5. Cómo conservar Nolvadex®-D

- Mantenga este medicamento fuera de la vista y alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento declarada en el estuche de cartón.
- Conservar por debajo de 30°C, en su envase original. Mantenga la tira del blíster en la caja. Esto protegerá a su medicamento de la luz y la humedad.

6. Contenido del envase e información adicional

Qué contiene Nolvadex®-D:

La sustancia activa es el tamoxifeno. Cada comprimido de **Nolvadex®-D** contiene 20 mg de tamoxifeno.

Los demás ingredientes son croscarmelosa sódica, gelatina, lactosa, macrogol, estearato de magnesio, almidón de maíz, hidroxipropilmetilcelulosa y dióxido de titanio.

PRESENTACIÓN: Estuche conteniendo 10, 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 2 últimos de Uso exclusivo hospitalario.

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

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

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

Importado y distribuido por: **AstraZeneca S.A.**, Sargento Mayor Cayetano Beliera 3025, Pilar, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 37.577. Director Técnico: Juan Martín Saune – Farmacéutico.

Nolvadex®-D es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha última revisión:
Disposición ANMAT N°:



ARANGUREN Andrea Natalia
CUIL 27260601828



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-50494411- ASTRAZENECA -inf pacientes - Certificado N37.577.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.12 19:16:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.12 19:16:48 -03:00

PROSPECTO
(Prospecto para prescribir)

Nolvadex®-D
Tamoxifeno 20 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Inglesa

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

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene: tamoxifeno citrato 30,40 mg (equivalente a 20 mg de base).
Excipientes: Lactosa; Almidón de maíz; Gelatina; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910; Macrogol 300; Dióxido de Titanio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Código ATC: L02BA01

Antiestrógeno.

INDICACIONES:

Nolvadex®-D está indicado para:

- El tratamiento de cáncer de mama
- El tratamiento infertilidad anovulatoria.
- La prevención primaria del cáncer de mama en mujeres con riesgo moderado o alto.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

El tamoxifeno es un fármaco no esteroide con núcleo trifeniletileno que exhibe un espectro complejo de efectos farmacológicos 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 del estrógeno con el receptor. En el marco clínico, 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 en mujeres posmenopáusicas.

Se realizó un estudio no controlado en un grupo heterogéneo de 28 niñas de 2 a 10 años de edad con Síndrome de McCune-Albright (MAS) tratadas con 20 mg una vez al día durante un período de 12 meses de duración. Entre las pacientes que presentaban sangrado vaginal durante el período de pre-estudio, el 62% (13 de 21 pacientes) no reportaron sangrado durante un período de 6 meses y 33% (7 de 21 pacientes) no reportaron sangrado vaginal durante el ensayo. El volumen uterino medio aumentó al cabo de 6 meses de tratamiento y se duplicó al final del estudio de un año. Aunque este hallazgo concuerda con las propiedades farmacodinámicas de tamoxifeno, no se ha determinado una relación causal (ver *Advertencias y precauciones*). 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.

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

Genotipo CYP2D6:

Los datos clínicos disponibles sugieren que las pacientes que son homocigotas para alelos CYP2D6 no funcionales, pueden experimentar un efecto reducido de tamoxifeno en el tratamiento de cáncer de mama.

Los estudios disponibles se han realizado principalmente en mujeres postmenopáusicas (ver *Advertencias y precauciones* y *Características farmacológicas*).

Reducción primaria del riesgo de cáncer de mama

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

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

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

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

La mayoría de las mujeres en todos los ensayos tenían 59 años o menos. NSABP PI incluyó la mayor proporción de mujeres de 60 años o más (30%). En NSABP P1, la mayoría de las mujeres eran blancas (96%); la raza no se informó en los otros ensayos. Una proporción sustancial de mujeres en todos los ensayos eran premenopáusicas¹ (46 % en IBIS-1 y 65 % en Royal Marsden) o menores de 50 años (37 % NSABP P1).

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

Tabla 1 Resumen de los Criterios Clave Utilizados para Seleccionar Pacientes en Cada Uno de los Estudios Principales

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

Sin evidencia clínica de cáncer de mama
 Mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama con base en los antecedentes familiares.

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

Tabla 2 Resumen de los Resultados Clave de Eficacia y Seguridad de los Ensayos de Reducción del Riesgo Primario

	Meta-análisis de Cuzicka		IBIS-1b		NSABP P1c		Royal Marsdend	
	Tamox n = 14.192	Placebo n = 14.214	Tamox n=3579	Placebo n= 3575	Tamox n = 6597	Placebo n = 6610	Tamox n = 1238	Placebo n = 1233
	Eventos	Eventos	Eventos	Eventos	Eventos	Eventos	Eventos	Eventos
Eficacia	HR (IC del 95%)		HR (IC del 95%)		RR (IC del 95%)		HR (IC del 95%)	
Todo cáncer de mama	431 (3,0%)	634 (4,5%)	251 (7,0%)	350 (9,8%)	205 (3,1%)	343 (5,2%)	96 (7,7%)	113 (9,1%)
	0,67 (0,59-0,76)		0,71 (0,60-0,83)		NR		0,84 (0,64-1,10)	
Cáncer de mama invasivo	NR		214 (6,0%)	289 (8,1%)	145 (2,2%)	250 (3,8%)	82 (6,6%)	104 (8,4%)
			0,73 (0,61 - 0,87)		0,57 (0,46 - 0,70)		0,78 (0,58 - 1,04)	
Cánceres no invasivos	77 (0,5%)	112 (0,8%)	35 (1,0%)	53 (1,5%)	60 (0,9%)	93 (1,4%)	14 (1,1%)	9 (0,7%)
	0,72 (0,57 - 0,92)		0,65 (0,43 - 1,00)		0,63 (0,45 - 0,89)		NR	
Cánceres con receptor de estrógeno positivo	219 (1,5%)	396 (2,8%)	160 (4,5%)	238 (6,7%)	70 (1,1%)	182 (2,8%)	53 (4,2%)	86 (7,0%)
	0,56 (0,47 - 0,67)		0,66 (0,54 - 0,81)		0,38 (0,28 - 0,50)		0,61 (0,43 - 0,86)	
Cánceres con receptor de estrógeno negativo	116 (0,8%)	103 (0,7%)	50 (1,4%)	47 (1,3%)	56 (0,8%)	42 (0,6%)	24 (1,9%)	17 (1,4%)
	1,13 (0,86 - 1,49)		1,05 (0,71 - 1,57)		1,31 (0,86 - 2,01)		1,4 (0,7 - 2,6)	

Mortalidad por todas las causas	1038 (2,3%*)	1050 (2,5%*)	182 (5,1%)	166 (4,6%)	126 (1,9%)	114 (1,7%)	54 (4,3%)	54 (4,3%)
	0,98* (0,90 – 1,06)		OR 1,10 (0,88 – 1,37)		RR 1,10 (0,85 - 1,43)		0,99 (0,68 - 1,44)	
Mortalidad por cáncer de mama	30 (0,07%*)	29 (0,07%*)	31 (0,9%)	26 (1,0%)	12 (0,2%)	11 (0,2%)	12 (1,0%)	9 (0,7%)
	1,03* (0,55 – 1,92)		OR 1,19 (0,68 – 2,10)		NR		NR	
Seguridad			Eventos					
			OR o RR (IC del 95%)					
Cáncer de endometrio	67 (0,5%)	31 (0,2%)	29 (0,8%)	20 (0,6%)	53 (0,8%)	17 (0,3%)	13 (1,0%)	5 (0,4%)
	OR 2,18 (IC del 95% 1,39-3,42)		OR 1,45 (IC del 95% 0,79 - 2,71)		RR 3,28 (IC del 95% 1,87 - 6,03)		NR	
Otros cánceres	787 (1,8%)	799 (1,9%)	322 (9,0%)	295 (8,3%)	NR		64 (5,1%)	70 (5,6%)
	OR 0,98* (IC del 95% 0,89-1,08)		NR				NR	
Tromboembolismo venoso (TVP, EP)	131 (0,9%)	82 (0,6%)	104 (2,9%)	62 (1,7%)	TVP 49 (0,7%) EP 28 (0,4%)	TVP 34 (0,5%) EP 13 (0,2%)	8 (0,6%)	3 (0,2%)
	OR 1,60 (IC del 95% 1,21 -2,12)		OR 1,70 (IC del 95% 1,22 - 2,37)		TVP RR 1,44 (IC del 95% 0,91 - 2,30) EP RR 2,15 (IC del 95% 1,08 - 4,51)		NR	
Accidente cerebrovascular	NR		30 (0,8%)	28 (0,8%)	71 (1,1%)	50 (0,8%)	7 (0,6%)	9 (0,7%)

			OR 1,07 (IC del 95% 0,62 - 1,86)		RR 1,42 (IC del 95% 0,97 - 2,08)		NR	
Fracturas	731	791	240	235	80	116	19	22
	(5,2%)	(5,6%)	(6,7%)	(6,6%)	(1,2%)	(1,8%)	(1,5%)	(1,8%)
	OR 0,92 (IC del 95% 0,83 - 1,02)		RR 1,02** (IC del 95% 0,86 - 1,21)		RR 0,68 (IC del 95% 0,51 - 0,92)		NR	

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

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

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

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

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

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

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

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

Uso concomitante de Terapia de Reemplazo Hormonal

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

Efectos de la edad y el estado menopáusico

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

Los análisis según el estado menopáusico se realizaron en el análisis de 96 meses del ensayo IBIS-1. En el ensayo IBIS-1, tamoxifeno redujo de forma significativa el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas en comparación con el placebo. Cabe señalar que el ensayo IBIS-1 no

tenía el poder estadístico suficiente para detectar una diferencia específicamente en mujeres posmenopáusicas. En el ensayo NSABP P1, la incidencia de cáncer de mama invasivo fue significativamente menor en el grupo de tamoxifeno en comparación con el de placebo en mujeres \geq 60 años de edad, que habrían sido posmenopáusicas (40 en comparación con 80, RR 0,49, IC del 95%: 0,33 - 0,73).

Carcinoma lobulillar in situ e hiperplasia atípica

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

Propiedades farmacocinéticas:

Después de la administración 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%). Se metaboliza mediante hidroxilación, desmetilación y conjugación, produciendo diversos metabolitos que tienen un perfil farmacológico similar al compuesto original y, que de este modo, contribuyen 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.

En un estudio clínico donde niñas entre 2 y 10 años de edad con Síndrome de McCune Albright (MAS) fueron tratadas con 20 mg de tamoxifeno una vez al día durante un período de hasta 12 meses, se evidenció una disminución de la eliminación y un aumento de la exposición (AUC), ambas dependientes de la edad (con valores hasta un 50% superior en las pacientes más jóvenes) comparado con pacientes adultos.

El tamoxifeno se metaboliza principalmente vía CYP3A4 a N-desmetiltamoxifeno, que a su vez se metaboliza por CYP2D6 a otro metabolito activo endoxifeno. En pacientes que carecen de la enzima CYP2D6 las concentraciones de endoxifeno son aproximadamente 75% inferiores que en pacientes con actividad CYP2D6 normal. La administración de inhibidores potentes CYP2D6 reduce los niveles circulatorios de endoxifeno a un alcance similar.

Datos preclínicos de seguridad:

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.

El tamoxifeno es un fármaco sobre el cual se obtuvo una amplia experiencia clínica.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología:

1. Cáncer de mama:

Adultos: La dosis diaria recomendada de tamoxifeno por lo general es de 20 mg. No se han demostrado beneficios adicionales en lo que respecta a la recurrencia tardía o mejora de la supervivencia de pacientes con dosis más elevadas. No se dispone de evidencia de respaldo sustantiva en cuanto al uso de tratamiento con 30-40 mg por día, aunque estas dosis se utilizaron en algunos pacientes con enfermedad avanzada.

Ancianos: se han utilizado regímenes de dosis de **Nolvadex®-D** similares en pacientes ancianos con cáncer de mama y en algunas de estos pacientes se ha utilizado como única terapia.

2. 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, pueden repetirse otros

tratamientos 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.

3. Prevención primaria del cáncer de mama:

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

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

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

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

Población pediátrica:

No se recomienda el uso de **Nolvadex®-D** en niños. No se estableció todavía la seguridad y eficacia de **Nolvadex®-D** en niños. (Ver *Características farmacológicas*).

Método de administración

Para administración por vía Oral.

CONTRAINDICACIONES:

Nolvadex®-D no debe utilizarse en los siguientes casos:

- embarazo. Las pacientes premenopáusicas deben ser cuidadosamente examinadas antes del tratamiento por cáncer de mama o infertilidad para excluir la posibilidad de embarazo (ver *Fertilidad, embarazo y lactancia*).
- hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección Composición.
- tratamiento concurrente con anastrozol (ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de Interacción*).
- tratamiento por infertilidad. Pacientes con antecedentes personal o familiar de eventos tromboembólicos venosos idiopáticos confirmados o un defecto genético conocido.
- prevención primaria del cáncer de mama. Mujeres con antecedentes de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Mujeres que requieran terapia anticoagulante de tipo cumarínico concomitante (ver *Advertencias y Precauciones e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

La menstruación se suprime en una proporción de mujeres premenopáusicas que reciben **Nolvadex®-D** 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 Mülllerianos mixtos malignos) en asociación con el tratamiento con **Nolvadex®-D**. El mecanismo subyacente se desconoce, pero puede estar relacionado con el efecto simil-estrogénico de **Nolvadex®-D**. Hay varios factores que influyen en el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio, y la mayoría de los factores de riesgo afectan los niveles de estrógeno. Por lo tanto, el tratamiento con **Nolvadex®-D** puede aumentar la

incidencia de cáncer de endometrio. Además, otros factores de riesgo incluyen obesidad, nuliparidad, diabetes mellitus, síndrome de ovario poliquístico y TRH con estrógenos solamente. Con el aumento de la edad también existe el riesgo general de cáncer de endometrio. Cualquier paciente que recibe o haya recibido previamente **Nolvadex®-D** e informe síntomas ginecológicos anormales, especialmente hemorragia vaginal, o quienes presenten irregularidades menstruales, secreción vaginal y síntomas tales como presión o dolor pélvico deben investigarse de inmediato.

En pacientes con angioedema hereditario, **Nolvadex®-D** puede inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Luego del tratamiento con tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama, 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 causal y la importancia clínica de estas observaciones continúan sin aclararse.

Tromboembolismo venoso (TEV):

- Se ha demostrado un aumento de 2-3 veces en el riesgo de TEV 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 TEV 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, puede justificarse el uso de tamoxifeno con anticoagulación profiláctica (referencia cruzada, ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de Interacción*).
- El riesgo de TEV aumenta además por obesidad severa, aumento de la edad y todos los otros factores de riesgo 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 anticoagulante a largo plazo puede justificarse para algunas pacientes con *cáncer de mama* que tienen múltiples factores de riesgo de TEV.
- 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 reiniciarlo 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 TEV, 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 TEV.

En la reconstrucción retrasada microquirúrgica de la mama, **Nolvadex®-D** puede aumentar el riesgo de complicaciones microvasculares del colgajo.

En un ensayo clínico no controlado en 28 niñas de 2 a 10 años con Síndrome de McCune Albright (MAS), que recibieron 20 mg una vez al día durante un período de hasta 12 meses de duración, aumentó el volumen uterino medio al cabo de 6 meses de tratamiento y se duplicó al final del estudio de un año. Aunque este hallazgo está de acuerdo con las propiedades farmacodinámicas del

tamoxifeno, no se ha determinado una relación causal (ver *Características farmacológicas*). Se demostró a través de la literatura que los metabolizadores lentos de CYP2D6 presentan un nivel plasmático reducido de endoxifeno, uno de los metabolitos activos más importantes de tamoxifeno (ver *Características farmacológicas*).

Los medicamentos concomitantes que inhiben a CYP2D6 pueden llevar a concentraciones reducidas del metabolito activo endoxifeno. Por lo tanto, los inhibidores potentes de CYP2D6 (ej, paroxetina, fluoxetina, quinidina, cinacalcet o bupropión) deben ser evitados, de ser posible, durante el tratamiento con tamoxifeno (ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y Características farmacológicas*).

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

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

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

Incompatibilidades:

No aplica

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

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

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

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

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

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

Cuando se considera para la reducción primaria del riesgo de cáncer de mama, **Nolvadex®-D** está contraindicado en mujeres que requieren terapia anticoagulante tipo cumarina concomitante o en mujeres con antecedentes de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar (véanse las secciones *Contraindicaciones e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*). En mujeres que no tienen antecedentes de eventos tromboembólicos, pero que tienen un mayor riesgo de eventos tromboembólicos, se deben considerar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del

tamoxifeno para la reducción primaria del riesgo de cáncer de mama. Los factores de riesgo de eventos tromboembólicos incluyen tabaquismo, inmovilidad y antecedentes familiares de trombosis venosa; un factor de riesgo adicional son los anticonceptivos orales concomitantes o la terapia de reemplazo hormonal, que no se recomienda en mujeres que toman tamoxifeno. En las mujeres que reciben tamoxifeno para la reducción primaria del riesgo de cáncer de mama, tamoxifeno se debe interrumpir aproximadamente 6 semanas antes de someterse a una cirugía electiva para reducir el riesgo de eventos tromboembólicos. También se debe considerar discontinuar tamoxifeno durante los períodos de inmovilidad.

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

Necrólisis epidérmica tóxica

Se han informado reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, en asociación con el tratamiento con **Nolvadex®-D**. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas y se los debe monitorear de cerca para detectar reacciones en la piel. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe retirar **Nolvadex®-D** inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo (según corresponda). Si el paciente ha desarrollado una reacción grave, como SJS o TEN, con el uso de **Nolvadex®-D**, no se debe reiniciar el tratamiento con **Nolvadex®-D** en este paciente en ningún momento.

Exacerbación del angioedema hereditario

En pacientes con angioedema hereditario, el tamoxifeno puede inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Cuando se administra **Nolvadex®-D** 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.

Cuando se administra **Nolvadex®-D** 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 TEV, 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 mejorar la eficacia comparado con el uso de tamoxifeno solo.

Como **Nolvadex®-D** se metaboliza a través del citocromo P450 3A4, se requiere cuidado al coadministrarlo con drogas tales como por ejemplo rifampicina, conocida por inducir la expresión de 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 ha reportado en la literatura una interacción farmacocinética con inhibidores CYP2D6, presentando una reducción del 65-75% en los niveles plasmáticos de una o más formas activas del fármaco (endoxifeno). Se reportó una eficacia reducida de tamoxifeno con el uso concomitante de algunos antidepresivos IRS (ej. paroxetina) en algunos estudios. Debido a que no se puede excluir un efecto reducido de tamoxifeno, la co-administración con inhibidores potentes de CYP2D6 (ej. paroxetina, fluoxetina, quinidina, cinacalcet o bupropión) deben ser evitados de ser posible (ver *Advertencias y precauciones* y *Características farmacológicas*).

Prevención primaria del riesgo de cáncer de mama

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Mujeres con capacidad de concebir

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

Embarazo:

No debe administrarse **Nolvadex®-D** 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 **Nolvadex®-D**, 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. Sólo 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.

Lactancia:

Se desconoce si **Nolvadex®-D** 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 **Nolvadex®-D** debe basarse en la importancia de la droga para la madre.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias:

Es poco probable que **Nolvadex®-D** influya sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se ha notificado fatiga con el uso de **Nolvadex®-D** y se debe tener precaución al conducir o utilizar máquinas mientras tales síntomas persistan.

REACCIONES ADVERSAS:

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

Salvo que se especifique, la siguiente frecuencia fue calculada a partir del número de reacciones adversas reportadas en un estudio grande fase III realizado en 9366 pacientes mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama operable tratadas durante 5 años y salvo que se especifique, no se consideró la frecuencia dentro del grupo de tratamiento comparativo o si el investigador consideraba que estaban relacionadas con el fármaco del estudio. Los hallazgos de seguridad en los ensayos de prevención del cáncer de mama parecieron ser consistentes en general con el perfil de seguridad establecido de tamoxifeno.

Tabla 3 – Reacciones adversas al Medicamento (RAM) por la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) y Frecuencia.

SOC	Frecuencia	Reacción Adversa al Medicamento
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Frecuente	Fibroides uterinos
	Poco frecuente	Cáncer de endometrio
	Rara	Sarcoma Uterino (en su mayoría tumores de Müller mixtos malignos) ^a Exacerbación de Tumor ^a
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Frecuente	Anemia
	Poco frecuente	Trombocitopenia Leucopenia
	Rara	Neutropenia Agranulocitosis
Trastornos el sistema inmunológico	Frecuente	Reacciones de hipersensibilidad
	Muy frecuente	Hipercalcemia (en pacientes con metástasis ósea)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Eventos cerebrovasculares isquémicos Cefalea Aturdimiento Alteraciones sensoriales (incluidas parestesia y disgeusia)
	Rara	Neuritis óptica
Trastornos oculares	Frecuente	Cataratas Retinopatía
	Poco frecuente	Alteraciones visuales
	Rara	Cambios de la córnea Neuropatía óptica ^a
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Sofocos
	Frecuente	Eventos tromboembólicos (incluyendo trombosis venosa profunda, trombosis microvascular y embolia pulmonar)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Poco frecuente	Neumonitis intersticial
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Vómitos Diarrea Estreñimiento
	Poco frecuente	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Cambios en las enzimas hepáticas Hígado graso
	Poco frecuente	Cirrosis hepática
	Rara	Hepatitis Coletasis ^a Insuficiencia hepática ^a Lesión hepatocelular ^a Necrosis hepática ^a
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Erupción cutánea
	Frecuente	Alopecia
	Rara	Angioedema Síndrome de Steven-Johnsons ^a Vasculitis cutánea ^a Penfigoide ampollosa ^a Eritema multiforme ^a

		Necrólisis epidérmica tóxica ^a
	Muy rara	Lupus eritematoso cutáneo ^b
	Desconocida	Exacerbación de angioedema hereditario
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Calambre en la pierna Mialgia
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	Muy frecuente	Sangrado vaginal Flujo vaginal
	Frecuente	Prurito vulvar Cambios en el endometrio (incluyendo hiperplasia y pólipos)
	Rara	Endometriosis ^a Inflamación quística de los ovarios ^a Pólipos vaginales
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Muy raro	Porphyría cutánea tardía ^b
Trastornos generales y condición en el sitio de administración	Muy frecuente	Fatiga
Exámenes complementarios	Frecuente	Triglicéridos elevados
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos	Muy Rara	Recuerdo de la radiación ^b
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Depresión

a Esta reacción adversa al medicamento no se reportó en el brazo de tamoxifeno (n= 3094) del estudio anterior; sin embargo, se ha reportado en otros ensayos o de otras fuentes. La frecuencia se ha calculado utilizando el límite superior del intervalo de confianza del 95% para la estimación puntual (basado en 3/X, donde X representa el tamaño total de la muestra, por ejemplo, 3094). Esto se calcula como 3/3094, lo cual equivale a una categoría de frecuencia de "rara".

b El evento no se observó en otros estudios clínicos principales. La frecuencia se ha calculado utilizando el límite superior del intervalo de confianza del 95% para la estimación puntual (basado en 3/X, donde X representa el tamaño total de la muestra de 13.357 pacientes en los estudios clínicos principales). Esto se calcula como 3/13.357, lo cual equivale a una categoría de frecuencia de "muy rara".

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, aturdimientos y, en ocasiones, retención de líquido y alopecia.

Cuando los efectos colaterales son severos, es posible controlarlos mediante una simple 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 ha informado rash cutáneo (incluyendo informes aislados de eritema multiforme, Síndrome de Stevens – Johnson y penfigoide ampollar) y reacciones poco frecuentes de hipersensibilidad incluyendo angioedema. Se han informado casos de exacerbación del angioedema en pacientes con angioedema hereditario que recibieron **Nolvadex®-D.**

Poco frecuentemente, una pequeña cantidad de pacientes con metástasis ósea han desarrollado hipercalcemia al inicio de la terapia.

Se ha descrito una serie de casos de alteración visual, incluyendo algunos informes de cambios corneales y retinopatía en pacientes que reciben **Nolvadex®-D.** Se ha informado una mayor incidencia de cataratas en asociación con la administración de **Nolvadex®-D.** Se ha reportado un aumento en la incidencia de cataratas asociado con la administración de **Nolvadex®-D.**

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 reportado alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y disgeusia) comúnmente en los pacientes que recibieron **Nolvadex®-D.**

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

Las disminuciones en el recuento de plaquetas, por lo general 80.000 - 90.000 por mm³ pero en ocasiones inferior, se han informado en pacientes que toman tamoxifeno para el cáncer de mama. Se ha observado leucopenia después de la administración de **Nolvadex[®]-D**, a veces relacionada con anemia y/o trombocitopenia. Se ha informado neutropenia en pocas ocasiones; esto a veces puede ser severo; y raramente se han reportado casos de agranulocitosis.

Existe evidencia de un aumento en la incidencia de accidentes cerebrovasculares isquémicos y eventos tromboembólicos, incluyendo trombosis venosa profunda, trombosis microvascular y tromboembolismo de pulmón, durante el tratamiento con tamoxifeno (ver *Contraindicaciones, Advertencias y precauciones e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Cuando se usa **Nolvadex[®]-D** en combinación con agentes citotóxicos, existe un mayor riesgo de eventos tromboembólicos.

Se han reportado calambres en las piernas y mialgia generalmente en pacientes que reciben **Nolvadex[®]-D**.

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

Nolvadex[®]-D se ha asociado con cambios en los niveles enzimáticos del hígado y en pocas ocasiones con un espectro de anormalidades hepáticas más severas, que en algunos casos fueron mortales, incluyendo hígado graso, colestasis y hepatitis, insuficiencia hepática, cirrosis y lesión hepatocelular (incluyendo necrosis hepática).

Comúnmente, la elevación de los niveles séricos de triglicéridos, en algunos casos con pancreatitis, puede estar asociada con el uso de **Nolvadex[®]-D**.

Se ha informado depresión con una frecuencia muy frecuente en asociación con el uso de **Nolvadex[®]-D**.

Ocasionalmente se han observado tumefacciones ováricas quísticas en mujeres tratadas con **Nolvadex[®]-D**.

Rara vez se reportaron pólipos vaginales en mujeres tratadas con **Nolvadex[®]-D**.

Muy raras veces se reportaron lupus eritematoso cutáneo en pacientes tratadas con **Nolvadex[®]-D**.

Rara vez se observó porfiria cutánea tarda en pacientes tratadas con **Nolvadex[®]-D**.

Se reportó fatiga muy frecuentemente en pacientes tratadas con **Nolvadex[®]-D**.

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

Una incidencia poco frecuente de cáncer de endometrio y sarcoma uterino (principalmente tumores Müllerianos mixtos malignos) se ha informado en asociación con el tratamiento con **Nolvadex[®]-D**.

Prevención primaria del riesgo de cáncer de mama

Los eventos adversos más frecuentes informados en estudios en mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama, y que se producen con más frecuencia durante el tratamiento con tamoxifeno que con placebo, fueron los asociados específicamente con la acción farmacológica de tamoxifeno, tales como síntomas vasomotores (sofocos, sudores nocturnos), anomalías/ irregularidades menstruales, secreción vaginal y sequedad vaginal.

En los ensayos de prevención primaria, tamoxifeno aumentó de forma significativa la incidencia de cáncer de endometrio, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en comparación con el placebo, si bien el aumento absoluto del riesgo fue pequeño. El riesgo de desarrollar cataratas también aumentó de forma significativa con tamoxifeno.

Mujeres menores de 50 años de edad

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

Afecciones ginecológicas y procedimientos

En los ensayos controlados con placebo de uso de tamoxifeno para la reducción primaria del riesgo de cáncer de mama, las afecciones ginecológicas benignas y los procedimientos se informaron con

mayor frecuencia con tamoxifeno. En el ensayo IBIS-1 se encontró que en 3573 mujeres que tomaban tamoxifeno en comparación con 3566 mujeres que en tratamiento con placebo, las siguientes afecciones ginecológicas y procedimientos eran más frecuentes en las mujeres que tomaban tamoxifeno: sangrado anormal (842 en comparación con 678, $p < 0,0001$); pólipos endometriales (130 en comparación con 65, $p < 0,0001$); quistes de ovario (101 en comparación con 42, $p < 0,0001$); histeroscopia (228 en comparación con 138, $P < 0,0001$); ecografía pélvica (209 en comparación con 132, $p < 0,0001$); dilatación y legrado (178 en comparación con 94, $p < 0,0001$); histerectomía (154 en comparación con 104, $p = 0,002$) y ooforectomía (103 en comparación con 67, $p = 0,006$).

Informes de reacciones adversas sospechosas

El informe de reacciones adversas sospechosas después de la autorización del medicamento es importante. Esto permite el monitoreo continuo del balance beneficio/ riesgo del medicamento.

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

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 **Nolvadex®-D** administrado 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 concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

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

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

PRESENTACIÓN

Estuche conteniendo 10, 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 2 últimos de Uso exclusivo hospitalario.

MODO DE CONSERVACION

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

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN: No hay requisitos especiales para la eliminación.

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

País de procedencia: Reino Unido

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

Importado y distribuido por: **AstraZeneca S.A.**, Sargento Mayor Cayetano Beliera 3025, Pilar, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 37.577. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Nolvadex®-D es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha última revisión:

Disposición ANMAT N°:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-50494411- ASTRAZENECA - Prospectos - Certificado N37.577

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.12 19:16:59 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.12 19:16:59 -03:00