



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 5901

BUENOS AIRES, 06 SEP 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010675-13-2 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 prospectos e información para el paciente para el producto NOLVADEX-D / TAMOXIFENO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg, autorizado por el 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.

Que a fojas 100 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **5901**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 16 a 39, e información para el paciente de fojas 40 a 54, desglosando de fojas 16 a 23 y 40 a 44, para la Especialidad Medicinal denominada NOLVADEX-D / TAMOXIFENO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 37.577 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

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

Expediente N° 1-0047-0000-010675-13-2

DISPOSICIÓN N° **5901**

nc

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

PROYECTO DE PROSPECTO**NOLVADEX®-D
TAMOXIFENO**
Comprimidos recubiertos

Industria Inglesa

Venta bajo receta archivada

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; c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Código ATC: L02BA01

Antiestrógeno

INDICACIONES:

NOLVADEX®-D está indicado para:

- El tratamiento de cáncer de mama
- El tratamiento infertilidad anovulatoria.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:**Propiedades Farmacodinámicas:**

El Tamoxifeno es un fármaco no esteroide con núcleo trifeniletileno que exhibe un espectro complejo de efectos farmacológicos estrogénicos antagonistas y agonistas de los estrógenos en diferentes tejidos. En pacientes con cáncer de mama, al nivel del tumor, el Tamoxifeno actúa principalmente como un antiestrógeno, evitando la unión del estrogeno 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.

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 del 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 interacciones 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*).

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:

Vía de administración: oral

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 sobrevida 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 ancianas con cáncer de mama y en algunas de estas pacientes se ha utilizado como única terapia.

Infertilidad Anovulatoria:

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

Uso en niños:

No se recomienda el uso de **NOLVADEX®-D** en niños, ya que no se determinó la seguridad y eficacia. (Ver *Características Farmacológicas*).

d

CONTRAINDICACIONES:

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

NOLVADEX®-D no debe administrarse a pacientes que han experimentado hipersensibilidad al producto o a cualquiera de sus componentes.

Tratamiento concomitante con anastrozol (ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

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

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 Müllerianos 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**. 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.

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 periodo 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

d

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 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*).

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 periodo 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, es decir, 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*).

Embarazo y Lactancia:

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.

d

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 cervix. 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 cervix en mujeres jóvenes expuestas intraútero a Tamoxifeno.

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

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:

No existen pruebas de que **NOLVADEX®-D** cause daño en estas actividades.

REACCIONES ADVERSAS:

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.

Tabla 1 – Reacciones Adversas al Fármaco (ADR) observadas con Nolvadex-D.

| Frecuencia | Grupo Sistémico de Órganos (SOC) | ADR |
|-----------------------------------|--|---|
| Muy frecuentes (≥10%) | Trastornos gastrointestinales | •Náusea |
| | Trastornos del metabolismo y nutrición | •Retención de líquidos |
| | Trastornos del sistema reproductor y mama | •Hemorragia vaginal •Flujo vaginal |
| | Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | •Rash cutáneo |
| | Trastornos vasculares | •Sofocos |
| Frecuentes (≥1% Y <10%) | Trastornos del sistema sanguíneo y linfático | •Anémia |
| | Trastornos oculares | •Cataratas •Retinopatía |
| | Trastornos del sistema inmune | •Reacciones de hipersensibilidad |
| | Exploraciones complementarias | •Triglicéridos elevados |
| | Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo | •Calambres en las piernas •Mialgia |
| | Neoplasias benignas, malignas y no especificadas | •Miomias uterinos |
| | Trastornos del sistema nervioso | •Evento cerebrovascular isquémico •Cefalea •Aturdimiento •Alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y disgeusia) |
| | Trastornos del sistema reproductivo y mama | •Prurito vulvar •Cambios en el endometrio |

| | | |
|---|---|--|
| | | (incluyendo hiperplasia y pólipos) |
| | Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | • Alopecia |
| | Trastornos gastrointestinales | • Vómitos • Diarrea • Estreñimiento |
| | Trastornos hepatobiliares | • Cambios en las enzimas hepáticas • Hígado graso |
| | Términos SOC múltiples | • Eventos tromboembólicos (incluyendo trombosis venosa profunda, trombosis microvascular y embolismo pulmonar) |
| Poco frecuentes (≥0,1% y <1%) | Trastornos del sistema sanguíneo y linfático | • Trombocitopenia • Leucopenia |
| | Trastornos oculares | • Trastornos visuales |
| | Trastornos gastrointestinales | • Pancreatitis |
| | Trastornos del metabolismo y nutrición | • Hipercalemia (en pacientes con metástasis ósea) |
| | Neoplasias benignas, malignas y no especificadas | • Cáncer del endometrio |
| | Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | • Neumonitis intersticial |
| | Trastornos hepatobiliares | • Cirrosis hepática |
| Raro (≥0,01% y <0,1%) | Trastornos del sistema sanguíneo y linfático | • Neutropenia ^a • Agranulocitosis ^a |
| | Trastornos oculares | • Cambios en la córnea • Neuropatía óptica ^a |
| | Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) | • Sarcoma uterino (generalmente tumores Müllermanos mixtos malignos) ^a • Exacerbación tumoral ^a |
| | Trastornos del sistema nervios | • Neuritis óptica |
| | Trastornos hepatobiliares | • Hepatitis • Colestasis ^a • Insuficiencia hepática ^a • Lesión hepatocelular ^a • Necrosis hepática ^a |
| | Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | • Angioedema • Síndrome de Steven-Johnson ^a • Vasculitis cutánea ^a • Penfigoide bulloso ^a • Eritema multiforme ^a |
| | Trastornos del sistema reproductivo y mama | • Endometriosis ^a • Tumefacciones ováricas quísticas ^a • Pólipos vaginales |
| Muy raro (<0,01%) | Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | • Lupus eritematoso cutáneo ^b |
| | Trastornos congénitos, familiares y genéticos | • Porfiria cutánea tarda ^b |

^a Estas reacciones adversas no fueron reportadas en el brazo de Tamoxifeno (n = 3094) del estudio antes mencionado; sin embargo, se reportaron en otros ensayos o en otras fuentes. La frecuencia ha sido calculada utilizando el límite máximo del intervalo de confianza del 95% para el cálculo del

punto (en base a 3/X, donde X representa el tamaño de la muestra total, ej. 3094). Esto se calcula como 3/3094 que se incorpora a una categoría de frecuencia de "rara".

^b El evento no fue observado en otros estudios clínicos mayores. La frecuencia ha sido calculada utilizando el límite máximo del intervalo de confianza del 95% para el cálculo del punto (en base a 3/X, donde X representa el tamaño de la muestra total de 13357 pacientes en los estudios clínicos mayores. Esto se calcula como 3/13357 que se incorpora a una categoría de frecuencia de "muy raro".

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 frecuente de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Poco frecuentemente, una pequeña cantidad de pacientes con metástasis óseas 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.

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 y Interacción con otras formas medicinales 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 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 anomalías 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**.

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**.

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

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 concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 u otros Centros de Intoxicaciones.

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.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificados N° 37.577

País de procedencia: Reino Unido

Elaboración y acondicionamiento primario en: AstraZeneca UK Ltd.- Macclesfield, Cheshire, Reino Unido.

Acondicionamiento secundario en: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B176EQL, Haedo, Buenos Aires.

Importado y distribuido por:

AstraZeneca S.A. - Argerich 536, B176EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247

Directora Técnica: Nélide de Benedetti – Farmacéutica.

NOLVADEX® es marca registrada del grupo de Compañías AstraZeneca.

Fecha última revisión:

Disposición ANMAT N°:

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

NOLVADEX-D® TAMOXIFENO Comprimidos recubiertos

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

- Conserve este prospecto. Usted puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento le ha sido recetado a usted y no debe dárselo a otras personas. Puede dañarlos, incluso si tienen los mismos síntomas que los suyos.

Contenido del prospecto

1. Qué es NOLVADEX-D y para qué se utiliza.
2. Antes de tomar NOLVADEX-D.
3. Cómo usar NOLVADEX-D.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de NOLVADEX-D.
6. Información adicional.

1. QUÉ ES NOLVADEX-D Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Cada comprimido de NOLVADEX-D contiene 10 mg/20 mg de tamoxifeno.

NOLVADEX-D se utiliza para tratar:

- Cáncer de mama
- Ciertos tipos de infertilidad femenina

2. ANTES DE TOMAR NOLVADEX-D

No tomar NOLVADEX-D

- Si es alérgica al tamoxifeno o a alguno de los ingredientes en NOLVADEX-D (Ver sección 6. Información adicional).
- Si está embarazada, está intentando quedar embarazada o se encuentra en período de lactancia.

No se debe administrar NOLVADEX-D a niños.

Tenga especial cuidado con NOLVADEX-D

- sobre los anticonceptivos que debe tomar, ya que algunos pueden ser afectados por NOLVADEX-D. Consulte a su médico.
- si presenta alguna hemorragia vaginal inusual y otros síntomas ginecológicos (como dolor pélvico o presión) durante el tratamiento con NOLVADEX-D o posteriormente. Esto se debe a que pueden producirse cambios en el interior del útero (endometrio), algunos de los cuales pueden ser graves e incluir cáncer.
- si ingresa al hospital, informe al personal médico que está tomando NOLVADEX-D.
- En una operación de reconstrucción retrasada mamaria (semanas a años después de la operación primaria de mama cuando su propio tejido es movido para dar forma a una

d

mama nueva) NOLVADEX-D puede aumentar el riesgo de formación de coágulos de sangre en los pequeños vasos del colgajo de tejido que puede provocar complicaciones.

Embarazo y lactancia

Salvo que esté tomando NOLVADEX-D para el tratamiento de infertilidad, no debe quedar embarazada o amamantar durante el tratamiento con NOLVADEX-D o durante los dos meses después de interrumpir el tratamiento.

Conducir y usar máquinas

Es improbable que NOLVADEX-D comprimidos afecte su capacidad para conducir u operar maquinarias.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso aquellos que compró sin prescripción médica. Especialmente, debe informar a su médico si está tomando anti-coagulantes como warfarina (para prevenir coágulos de sangre) y antidepresivos como paroxetina (para mejorar el ánimo o síntomas de sofoco). No se debe tomar NOLVADEX-D con inhibidores de la aromatasa, como anastrozol, letrozol o exemestano.

3. CÓMO USAR NOVALDEX

- Siga las instrucciones de su médico sobre cuándo y cómo tomar los comprimidos. LEA LA ETIQUETA. Consulte a su médico si no está segura.
- La dosis habitual es de 20 mg a 40 mg diarios para cáncer de mama.
- La dosis para infertilidad depende del ciclo menstrual. Se administra en ciertos días del ciclo y pueden variar entre 20 mg a 80 mg diarios.
- NOLVADEX-D se toma normalmente una o dos veces al día.
- Tragar los comprimidos enteros con un trago de agua.
- Trate de tomar el medicamento a la misma hora todos los días.
- No deje de tomar los comprimidos salvo que su médico se lo indique incluso si se siente bien.

Si toma más NOLVADEX-D del que debiera

Contacte a su médico u hospital más cercano.

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

Hospital R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777

Si olvida tomar una dosis

Tómela tan pronto lo recuerde. No tome dos dosis al mismo tiempo.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, NOLVADEX-D puede tener efectos adversos. Informe a su médico, lo antes posible, si alguno de los siguientes efectos adversos le afectan o persiste:

- Sofocos
- Sangrado vaginal

- Efectos sobre el endometrio (interior del útero), que también pueden observarse como sangrado vaginal.
- Miomas (causa agrandamiento del útero), que puede observarse también como malestar en la pelvis o como sangrado vaginal.
- Cáncer en el endometrio o útero (matriz).
- Picazón alrededor de la vagina.
- Flujo vaginal.
- Malestar estomacal (incluyendo nauseas, vómitos, diarrea y estreñimiento)
- Dolor de cabeza
- Aturdimiento
- Cambios sensoriales (incluyendo alteraciones del gusto y entumecimiento u hormigueo en la piel)
- Retención de líquidos (posiblemente observado como tobillos hinchados)
- Recuentos bajos de plaquetas (trombocitopenia)
- Recuentos bajos de glóbulos blancos (leucopenia) o disminución aislada de glóbulos blancos específicos (neutropenia y agranulocitosis)
- Disminución de los glóbulos rojos (anemia)
- Hipertrigliceridemia (niveles aumentados de grasa en sangre) algunas veces con pancreatitis (dolor o sensibilidad en la parte superior del abdomen)
- Erupción o picazón en la piel o descamación de la piel
- Inflamación de pequeños vasos sanguíneos en la piel causando erupción cutánea
- Pérdida de cabello
- Cambios de la función hepática por medio de análisis de sangre. A veces se produjeron enfermedades hepáticas graves por las cuales algunos pacientes fallecieron. Estas enfermedades hepáticas incluyen inflamación del hígado, cirrosis hepática, daño de las células hepáticas, formación de células hepáticas grasas, formación disminuida de bilis e insuficiencia hepática. Los síntomas pueden incluir una sensación general de malestar, con o son ictericia (color amarillo de la piel y ojos).
- Trastorno de la visión
- Se reportaron casos de enfermedades del nervio óptico en pacientes a los que se les administró tamoxifeno y, en un número pequeño de casos, se produjo ceguera.
- Dificultades para ver correctamente, posiblemente debido a cataratas, cambios en la córnea o enfermedad de la retina.
- Quistes ováricos
- Riesgo aumentado de coágulos de sangre (incluyendo coágulos en vasos pequeños)
- Inflamación de los pulmones, que puede presentar los mismos síntomas que neumonía, como dificultad para respirar y tos.
- Calambres en las piernas
- Dolor muscular
- Tumoración no cancerosa en el revestimiento interior de la vagina (denominado pólipo vaginal)
- Inflamación de la piel caracterizada por erupción o eritema, a menudo sobre áreas expuestas a la luz (una afección denominada lupus eritematoso cutáneo)
- Una afección de la piel caracterizada por ampollas en la piel en áreas expuestas a la luz; debido a la producción aumentada del hígado de un grupo especial de pigmentos celulares (denominados porfirinas).

- Aparición repentina de debilidad o parálisis de los brazos o piernas, dificultad repentina para hablar, caminar, dificultad para agarrar cosas o dificultad para pensar, de los cuales cualquiera puede ocurrir debido a que el flujo sanguíneo en los vasos sanguíneos del cerebro se reduce. Estos síntomas pueden ser signos de accidentes cerebro vasculares.
- Al inicio del tratamiento, se puede producir un empeoramiento de los síntomas de su cáncer de mama como aumento del dolor y/o aumento del tamaño del tejido afectado. Además, si experimenta náuseas, vómitos o sed en forma excesiva, debe informarlo a su médico. Esto puede indicar posibles cambios en la cantidad de calcio en sangre y su médico deberá realizar análisis de sangre.

No se alarme por esta lista de posibles eventos adversos. Puede que no tenga ninguno de ellos.

Informe a su médico si piensa que experimenta alguno de estos efectos o cualquier otro problema con sus comprimidos.

DEJE DE TOMAR NOLVADEX-D y contacte a su médico de inmediato en caso de alguna de las siguientes situaciones:

- Si experimenta dificultad para respirar con o sin hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta.
- Si presenta hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta que puede causar dificultad para tragar.
- Si presenta hinchazón en las manos, pies o tobillos.
- Si presenta urticaria (urticaria o ronchas).

5. CONSERVACIÓN DE NOLVADEX-D

- Mantener fuera del alcance y vista de los niños.
- Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.
- Si su médico decide discontinuar su tratamiento, deseche los comprimidos de manera apropiada.
- No tome sus comprimidos después de la fecha de vencimiento que figura en el envase. Elimine los comprimidos de manera apropiada.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Los excipientes son croscarmelosa sódica, gelatina, lactosa, macrogol 300, estearato de magnesio, almidón de maíz, metilhidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio (E171).

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



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

Venta bajo receta archivada

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 37.577.

País de procedencia: Reino Unido

Elaboración y acondicionamiento primario en: AstraZeneca UK Ltd.- Macclesfield, Cheshire, Reino Unido.

Acondicionamiento secundario en: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B176EQL, Haedo, Buenos Aires.

Importado y distribuido por:

AstraZeneca S.A. - Argerich 536, B176EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247
Directora Técnica: Nélide de Benedetti – Farmacéutica.

GEL ID: [ONC.000-602-912]


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Página 5 de 5