

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nolvadex-D Comprimidos Recubiertos 20 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Nolvadex-D 20 mg contiene citrato de tamoxifeno, equivalente a 20 mg de tamoxifeno.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos Recubiertos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Nolvadex-D está indicado para el tratamiento del cáncer de mama.

4.2. Posología y forma de administración

Vía de administración: oral.

Tratamiento del Cáncer de mama

Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada): La dosis recomendada es de 20 a 40 mg al día, administrada en una o dos tomas al día. En la enfermedad temprana, actualmente se recomienda que el tratamiento sea administrado por no menos de 5 años. La duración óptima del tratamiento con NOLVADEX-D queda por determinarse.

Niños

No se recomienda el uso de Nolvadex-D en niños ya que no se han establecido su seguridad y su eficacia (ver secciones 5.1 y 5.2)

4.3. Contraindicaciones

Embarazo: Nolvadex-D no debe administrarse durante el embarazo. Las pacientes premenopáusicas deben ser objeto de un examen detallado antes del tratamiento a fin de descartar un posible embarazo (véase también “Embarazo y lactancia”). Ha habido un pequeño número de informes de abortos espontáneos, defectos congénitos y muertes fetales después de que las mujeres han utilizado Nolvadex-D, aunque no se ha establecido relación causal (ver sección 4.6).

Nolvadex-D no debe administrarse a pacientes que han mostrado hipersensibilidad al producto o a cualquiera de sus componentes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso

En una cierta proporción de mujeres premenopáusicas que reciben Nolvadex-D para el tratamiento del cáncer de mama, se produce una supresión de la menstruación.

Se ha señalado, en asociación con el tratamiento con Nolvadex-D, un aumento de la incidencia de alteraciones del endometrio que incluyen cáncer de endometrio, hiperplasia, pólipos, y sarcoma uterino (principalmente tumores malignos müllerianos mixtos. Aunque se desconoce el mecanismo subyacente, podría relacionarse con el efecto estrogénico de Nolvadex-D. Las pacientes que reciben o hayan recibido previamente Nolvadex-D y que señalen síntomas ginecológicos anormales, en particular sangrado vaginal, o que presenten irregularidades menstruales, secreción vaginal y síntomas como dolor o presión pélvicos, deben examinarse lo más pronto posible.

En los estudios clínicos se han señalado varios tumores secundarios, en lugares diferentes del endometrio y de la mama contralateral, después del tratamiento del cáncer de mama con el tamoxifeno. No se ha establecido una relación de causa y efecto y sigue siendo incierta la importancia clínica de estas observaciones.

En la reconstrucción mamaria microquirúrgica diferida, Nolvadex-D puede aumentar el riesgo de complicaciones en colgajos microvasculares. En un estudio no controlado en 28 niñas de 2 a 10 años con síndrome de McCune Albright, que recibieron 20 mg una vez al día durante 12 meses, el volumen uterino aumentó después de 6 meses de tratamiento y se duplicó al final de un año de estudio.

Si bien este hallazgo está en línea con las propiedades farmacodinámicas del tamoxifeno, no se ha establecido una relación causal (ver Sección 5.1).

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando Nolvadex-D se emplea en combinación con anticoagulantes de tipo cumarínicos, puede aumentar significativamente el efecto anticoagulante. Si se empieza un régimen de administración concomitante de esta naturaleza, se recomienda vigilar cuidadosamente a la paciente.

Cuando Nolvadex-D se utiliza en combinación con medicamentos citotóxicos para el tratamiento del cáncer de mama, aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos (ver sección 4.8). Debido al aumento del riesgo de TEV, en estas pacientes debe considerarse una profilaxis antitrombótica durante el periodo de quimioterapia concomitante.

El uso del tamoxifeno en combinación con un inhibidor de la aromatasa como terapia adyuvante, no ha mostrado una mayor eficacia que la monoterapia con el tamoxifeno.

La principal vía conocida de metabolismo de tamoxifeno en humanos es por desmetilación, catalizada por enzimas CYP3A4. En la literatura se ha señalado que interacciones farmacocinéticas con agentes inductores de CYP3A4, como la rifampicina, muestran una disminución de la concentración plasmática de tamoxifeno. Se desconoce la importancia de esta observación en la práctica clínica.

En la literatura se ha señalado una interacción farmacocinética con los inhibidores de la CYP2D6, que consiste en una disminución de la concentración plasmática de un metabolito activo del tamoxifeno, el 4-hidroxi-N-desmetiltamoxifeno (endoxifeno). Se ha notificado una disminución de la eficacia del tamoxifeno tras su uso concomitante con ciertos antidepresivos de la familia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (por ejemplo, paroxetina).

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo

Nolvadex-D no debe administrarse durante el embarazo. Se ha observado un número pequeño de reportes de abortos espontáneos, defectos congénitos y muertes fetales después del tratamiento de mujeres con Nolvadex-D, aunque no se ha establecido la relación de causa y efecto.

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

En modelos de desarrollo del aparato reproductor fetal en roedores, el tratamiento con el tamoxifeno se acompañó de alteraciones similares a las provocadas por el estradiol, el etinilestradiol, el clomifeno y el dietilstilbestrol (DES). Aunque se desconoce la importancia clínica de estas alteraciones, algunas de ellas, en particular la adenosis vaginal, son similares a las observadas en mujeres jóvenes expuestas al DES *in utero* y que presentan un riesgo de 1 en 1000 de desarrollar un carcinoma de las células claras de la vagina o del cuello uterino. Sólo pocas mujeres embarazadas han sido expuestas al tamoxifeno. No se ha señalado que tal exposición provoque posteriormente adenosis vaginal o carcinoma de las células claras de la vagina o del cuello uterino en mujeres jóvenes expuestas al tamoxifeno *in utero*.

Debe aconsejarse a las mujeres que no se embaracen mientras utilizan Nolvadex-D y, si tienen una actividad sexual, se recomienda que utilicen métodos anticonceptivos de barrera u otros métodos no hormonales. Las pacientes premenopáusicas deben descartar cuidadosamente un posible embarazo antes de iniciar el tratamiento. Si llegaran a embarazarse mientras están utilizando Nolvadex-D o en los dos meses siguientes a la suspensión del tratamiento, las mujeres deben recibir información sobre los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

No se sabe si Nolvadex-D se excreta en la leche materna, por lo que el medicamento no se recomienda durante la lactancia. La decisión de suspender la lactancia o la administración de Nolvadex-D depende de la importancia del tratamiento para la madre.

4.7.Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas

Es poco probable que Nolvadex-D afecte la capacidad de los pacientes para conducir u operar maquinaria.

Sin embargo, se ha informado de fatiga con el uso de Nolvadex-D y se debe tener precaución al conducir o manejar maquinaria mientras persistan estos síntomas.

4.8.Reacciones adversas

Los efectos secundarios pueden clasificarse en dos grandes categorías: por un lado, los efectos debidos a la acción farmacológica del medicamento tales como bochornos, sangrado vaginal, secreción vaginal, prurito vulvar y exacerbación del tumor y, por otro lado, efectos secundarios más generales tales como intolerancia gastrointestinal, cefalea, mareo y, ocasionalmente, retención de líquidos y alopecia.

Cuando los efectos secundarios son graves, es posible controlarlos reduciendo simplemente la dosis (hasta un mínimo de 20 mg al día) sin perder el control de la enfermedad. Si no se obtiene una respuesta, puede ser necesario suspender el tratamiento.

Se han reportado erupciones cutáneas (incluyendo casos raros de eritema multiforme, síndrome de

Stevens-Johnson, vasculitis cutánea y pénfigo), así como otras reacciones de hipersensibilidad las que pueden incluir edema angioneurótico.

Se han notificado casos poco frecuentes de pacientes con metástasis óseas que han desarrollado hipercalcemia al inicio del tratamiento.

Se han descrito casos de trastornos visuales en pacientes tratadas con Nolvadex-D, incluyendo casos raros de alteraciones de la córnea y casos frecuentes de retinopatía. Se han notificado cataratas comúnmente en asociación con Nolvadex-D.

Se han notificado casos de neuropatía óptica y de neuritis óptica en pacientes tratadas con el tamoxifeno y, en un pequeño número de ellos, se ha producido ceguera.

Se han comunicado alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y disgeusia) en pacientes que recibieron Nolvadex-D.

Se han reportado fibromas uterinos, endometriosis y otras alteraciones del endometrio tales como hiperplasia y pólipos.

Se ha descrito disminución del recuento de plaquetas en pacientes en tratamiento con Nolvadex-D , generalmente entre 80000-90000 por mm³ y ocasionalmente con recuento menor.

Se ha observado leucopenia durante la administración de Nolvadex-D, a veces acompañada de anemia y/o trombocitopenia. Se han notificado casos raros de neutropenia, que a veces puede llegar a ser grave, así como casos raros de agranulocitosis.

Existen evidencias de que ocurren frecuentemente accidentes cerebrovasculares isquémicos y acontecimientos tromboembólicos, incluidas trombosis de las venas profundas y embolias pulmonares, durante el tratamiento con Nolvadex-D. Cuando Nolvadex-D se utiliza en combinación con medicamentos citotóxicos, aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos.

Se han notificado frecuentemente calambres en las piernas y mialgia en las pacientes tratadas con Nolvadex-D.

Se han notificado casos poco frecuentes de neumonitis intersticial.

Nolvadex-D se ha asociado con cambios de las concentraciones de enzimas hepáticas y con distintas anomalías hepáticas más graves, e incluso en algunos casos letales, tales como esteatosis hepática, colestasis, hepatitis, insuficiencia hepática, cirrosis y lesiones hepatocelulares (incluida necrosis hepática).

Es común la elevación de las concentraciones séricas de triglicéridos durante el tratamiento con Nolvadex-D, y en algunos se asocia a casos de pancreatitis

Se han observado raramente inflamación de quistes ováricos en mujeres tratadas con Nolvadex-D. Se han observado casos raros de pólipos vaginales en pacientes tratadas con Nolvadex-D.

Se han notificado, en asociación con el tratamiento con Nolvadex-D, casos poco frecuentes de cáncer de endometrio y casos raros de sarcoma uterino (principalmente de tumor maligno mülleriano mixto).

Se han observado casos muy raros de lupus eritematoso cutáneo en pacientes tratadas con Nolvadex-D.

Se han observado casos muy raros de porfiria cutánea tardía en pacientes tratadas con Nolvadex-D.

Se han observado casos muy frecuentes de fatiga en pacientes tratadas con Nolvadex-D.

Se han observado casos muy raros de hipersensibilización a la radiación.

A menos que se especifique, se calcularon las siguientes categorías de frecuencia a partir del número de eventos adversos notificados en un estudio de fase III realizado en 9366 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama operable tratado durante 5 años y a menos que se especificara, no se tuvo en cuenta la frecuencia dentro del grupo de tratamiento comparativo o si el investigador la consideró relacionada con la medicación del estudio.

Tabla 1 Reacciones adversas a medicamentos observadas con Nolvadex-D

	Muy frecuente	Nauseas
Trastornos Gastrointestinales	Frecuente	Vómito, diarrea, constipación
	Poco frecuente	Pancreatitis
	Muy frecuente	Retención de líquido
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Poco frecuente	Hipercalcemia (en pacientes con alguna metástasis)
	Muy frecuente	Sangrado vaginal, secreción vaginal
Trastornos del sistema reproductor y mamas	Frecuente	Prurito valvular, cambios en el endometrio (incluyendo hiperplasia y pólipos)
	Raro	Pólipos vaginales ^a , surgimiento de tumor ^a , endometriosis ^a , inflamación de ovario quístico ^a
	Muy frecuente	Erupción cutánea
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Alopecia
	Raro	Angioedema, síndrome de Steven-Johnson ^a , vasculitis cutánea ^a , penfigoide bulloso ^a , eritema multiforme ^a
	Muy raro	Lupus eritematoso cutáneo
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Sofocos
	Poco frecuente	Trombocitopenia, leucopenia
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Frecuente	Anemia
	Raro	Neutropenia ^a , agranulocitosis ^a
Trastornos oculares	Frecuente	Cataratas, retinopatía
	Poco frecuente	Alteraciones visuales
	Raro	Cambios en la córnea, neuropatía óptica ^a
Trastornos del sistema inmune	Frecuente	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos Músculoesqueléticos y del Tejido conectivo	Frecuente	Calambres en la pierna, mialgia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Frecuente	Fibromas uterinos
	Poco frecuente	Cáncer endometrial
	Raro	Sarcoma uterino (principalmente tumores müllerianos mixtos malignos) ^a

Trastornos del Sistema Nervioso	Frecuente	Eventos cerebro vasculares isquémicos, cefalea, mareos, alteraciones sensoriales (parestesia y disgeusia)
	Raro	Neuritis óptica
Investigaciones	Frecuente	Triglicéridos elevados
	Frecuente	Cambios en las enzimas hepáticas, esteatosis hepática
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuente	Cirrosis hepática
	Raro	Hepatitis, Colestasis ^a , insuficiencia hepática ^a , daño hepatocelular ^a , necrosis hepática ^a
Múltiples acontecimientos cerebrovasculares	Frecuente	Eventos tromboembólicos, (incluyendo trombosis venosa profunda, trombosis microvascular, y embolia pulmonar)
	Poco frecuente	Neumonitis intersticial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Neumonitis intersticial
Lesiones, Envenenamiento y Complicaciones de Procedimiento	Muy raro	Hipersensibilización a la radiación ^b
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Muy raro	Porfiria cutánea tardía ^b
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga

^a Esta reacción adversa al medicamento no se informó en el grupo de tamoxifeno (n = 3094) del estudio anterior; sin embargo, se ha informado 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 (basada en 3/X, donde X representa el tamaño total de la muestra, por ejemplo, 3094). Esto se calcula como 3/3094 que equivale a una categoría de frecuencia de “raro”.

^b El evento no se observó en otros estudios clínicos importantes. La frecuencia se ha calculado utilizando el límite superior del intervalo de confianza del 95% para la estimación puntual (basada en 3/X, donde X representa el tamaño total de la muestra de 13357 pacientes en los principales estudios clínicos). Esto se calcula como 3/13357 que equivale a una categoría de frecuencia de “muy raro”

Informe de efectos secundarios

Si presenta algún efecto secundario, informe a su médico, químico-farmacéutico o enfermera. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no mencionado en este inserto. También puede informar directamente los efectos secundarios a través del correo electrónico: farmacovigilanciachile@astrazeneca.com.

4.9. Sobredosis

Teóricamente, una sobredosis debería acentuar los efectos farmacológicos mencionados anteriormente. Observaciones realizadas en animales muestran que una sobredosis extrema (de 100 a 200 veces la dosis diaria recomendada) puede producir efectos estrogénicos.

Algunos informes publicados en la literatura indican que la administración de dosis de Nolvadex-D que equivalen a varias veces la dosis normal puede conducir a una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma.

No existe un antídoto específico para los casos de sobredosis, por lo que el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Nolvadex-D (tamoxifeno) es un medicamento no esteroide derivado del trifeniletileno que ejerce un complejo espectro de efectos farmacológicos antagonistas y agonistas de los estrógenos en distintos tejidos. En las pacientes con cáncer de mama, el tamoxifeno actúa principalmente como un antiestrógeno a nivel del tumor, impidiendo la unión del estrógeno al receptor correspondiente. En mujeres con tumores de mama con receptores de estrógenos positivos/desconocidos, se ha demostrado que el tamoxifeno adyuvante reduce significativamente la recurrencia de la enfermedad y mejora la supervivencia a los 10 años, logrando un efecto significativamente mayor con cinco años de tratamiento que con 1 o 2 años de tratamiento. Estos beneficios parecen ser en gran medida independientemente de la edad, estado de la menopausia, dosis de tamoxifeno y quimioterapia adicional.

En el contexto clínico, se reconoce que el tamoxifeno también produce reducciones del orden del 10 al 20% de las concentraciones sanguíneas de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad en las mujeres postmenopáusicas. Adicionalmente se ha reportado que produce una conservación de la densidad mineral ósea en las mujeres posmenopáusicas.

En un estudio no controlado en un grupo heterogéneo de 28 niñas de 2 a 10 años con síndrome de McCune Albright, que recibieron 20 mg una vez al día durante 12 meses. Entre las pacientes que informaron hemorragia vaginal durante el período previo al estudio, el 62% (13 de 21 pacientes) no informaron sangrado durante un período de 6 meses y el 33% (7 de 21) no informaron hemorragia vaginal durante el ensayo. El volumen uterino aumentó después de 6 meses de tratamiento y se duplicó al final del estudio de un año. Si bien este hallazgo está en línea con las propiedades farmacodinámicas del tamoxifeno, no se ha establecido una relación causal (ver sección 4.4). No hay datos de seguridad a largo plazo en niños. En particular, no se han estudiado los efectos a largo plazo del tamoxifeno sobre el crecimiento, la pubertad y el desarrollo general.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Luego de la administración oral, Nolvadex-D se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones séricas máximas en un plazo de 4 a 7 horas. Después de cuatro semanas de tratamiento con 40 mg al día se alcanzan concentraciones en estado estacionario (alrededor de 300 ng/ml). El medicamento se une considerablemente a la albúmina sérica (> 99%). Se metaboliza mediante hidroxilación, desmetilación y conjugación, y produce varios metabolitos que poseen un perfil farmacológico similar al del compuesto original, contribuyendo así al efecto terapéutico. Se excreta principalmente por las heces y se ha calculado que el medicamento en sí tiene una vida media de eliminación de aproximadamente siete días, mientras que la del N-desmetiltamoxifeno, que es el principal metabolito circulante, es de 14 días.

En un estudio clínico en el que las niñas entre 2 y 10 años con Síndrome de McCune Albright recibieron 20 mg de tamoxifeno una vez al día durante 12 meses, hubo una disminución de la eliminación dependiente de la edad y un aumento en la exposición (AUC) (con valores hasta un 50% más altos en los pacientes más jóvenes) en comparación con los adultos.

5.3. Información preclínica sobre la seguridad

El tamoxifeno no mostró propiedades mutagénicas en una serie de ensayos de mutagénesis *in vitro* e *in vivo*. El tamoxifeno fue genotóxico en algunos ensayos *in vitro* e *in vivo* y en ensayos de genotoxicidad realizados en roedores. En los estudios a largo plazo se señalaron tumores gonadales en ratones y tumores hepáticos en ratas que recibieron tamoxifeno. No se ha establecido la importancia clínica de estos hallazgos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio
Gelatina
Hipromelosa
Dióxido de titanio
Macrogol 300

6.2. Incompatibilidades

No se conoce ninguna.

6.3. Plazo de caducidad

Consulte la fecha de caducidad en el blíster y en la caja de cartón.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Almacenar a no más de 30°C. Conservar en el envase original.

6.5. Tamaño del envase

El tamaño del envase está indicado en la caja.

6.6. Instrucciones de uso, manipulación y desecho

Siga las instrucciones del médico.

Nolvadex-D es una marca registrada del grupo AstraZeneca.

AstraZeneca 2001-2012

Titular de Registro

AstraZeneca S.A., Isidora Goyenechea 3477, Piso 2, Las Condes, Santiago, Chile.

Fabricado semiterminado por

AstraZeneca UK LTD., Silk Road Business Park Macclesfield, Cheshire SK10 2 NA, Reino Unido.

Envasado y acondicionado por

AstraZeneca UK LTD., Silk Road Business Park Macclesfield, Cheshire SK10 2 NA, Reino Unido.