CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	NOLVADEX®-D (Tamoxifeno)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	20 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de AL/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	AstraZeneca UK Limited, Cambridge, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	AstraZeneca UK Limited, Macclesfield, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte.
Número de Registro Sanitario:	1503
Fecha de Inscripción:	10 de enero de 2000
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Tamoxifeno (eq. a 30,4 mg de citrato de tamoxifeno)	20 mg
Plazo de validez:	60 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 ºC. Protéjase de la luz

Indicaciones terapéuticas:

Nolvadex está indicado para el tratamiento del cáncer de mama.

Contraindicaciones:

Nolvadex 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.

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

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

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

Se ha señalado, en asociación con el tratamiento con Nolvadex, un aumento de la incidencia de alteraciones del endometrio que incluyen hiperplasia, pólipos, cáncer y sarcoma uterino

(principalmente tumores malignos mixtos del conducto de Müller). Aunque se desconoce el mecanismo subyacente, podría relacionarse con el efecto estrogénico de Nolvadex. Las pacientes que reciben o hayan recibido previamente Nolvadex 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.

Tromboembolia venosa (TEV)

Se ha demostrado que el riesgo de TEV aumenta de 2 a 3 veces en mujeres sanas tratadas con el tamoxifeno.

Los médicos deben recoger cuidadosamente los antecedentes personales y familiares de TEV de la paciente. Si éstos indican un riesgo protrombótico, deben investigarse los factores trombofílicos de la paciente. Si los resultados de los exámenes son positivos, la paciente deberá recibir información sobre su riesgo trombótico. La decisión de utilizar el tamoxifeno en estos casos debe basarse en el riesgo global para la paciente. En pacientes seleccionadas podría justificarse el uso del tamoxifeno junto con un tratamiento anticoagulante profiláctico.

La obesidad grave, la edad avanzada y todos los demás factores de riesgo de TEV aumentan el riesgo de TEV. Los riesgos y beneficios deben considerarse detenidamente en *todas* las pacientes antes de iniciar el tratamiento con el tamoxifeno. Este riesgo también aumenta si la paciente recibe una quimioterapia concomitante. Un tratamiento anticoagulante profiláctico a largo plazo podría justificarse en algunas pacientes con múltiples factores de riesgo de TEV.

Cirugía e inmovilidad: el tamoxifeno debe interrumpirse únicamente si el riesgo de trombosis inducida por el tamoxifeno supera claramente los riesgos asociados con la interrupción del tratamiento. Deben instaurarse medidas profilácticas adecuadas contra la trombosis en todas las pacientes, que deben incluir el uso de medias de compresión graduada durante el periodo de hospitalización, la ambulación precoz de ser posible, y un tratamiento anticoagulante.

Si la paciente presenta TEV, interrumpir inmediatamente el tamoxifeno e iniciar medidas antitrombóticas adecuadas. La decisión de reanudar el tratamiento con el tamoxifeno depende del riesgo global para la paciente. En pacientes seleccionadas podría justificarse la continuación del tamoxifeno junto con un tratamiento anticoagulante profiláctico.

Debe informarse a todas las pacientes que consulten inmediatamente a su médico si notan algún síntoma de TEV.

En un estudio no controlado que incluyó 28 niñas de 2 a 10 años con síndrome de McCune-Albright (SMA) tratadas con 20 mg una vez al día durante un periodo de hasta 12 meses, el volumen uterino medio aumentó después de 6 meses de tratamiento y se duplicó al final de este estudio de un año. Si bien este hallazgo concuerda con las propiedades farmacodinámicas del tamoxifeno, no se ha establecido una relación de causa y efecto.

Efectos indeseables:

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, aturdimiento y, ocasionalmente, retención de líquidos y alopecia.

Cuando dichos 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 observado erupciones cutáneas (incluyendo casos raros de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis cutánea y pénfigo), así como reacciones de hipersensibilidad frecuentes que pueden incluir edema angioneurótico.

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

Se ha señalado que el recuento de plaquetas disminuye en pacientes que toman el tamoxifeno para el tratamiento del cáncer de mama, generalmente hasta 80000-90000 por mm^3, pero a veces menos.

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

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 señalado ceguera.

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

Se han observado raramente quistes ováricos en mujeres premenopáusicas tratadas con Nolvadex.

Se ha observado leucopenia después de la administración de Nolvadex, 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 pruebas de que ocurren frecuentemente accidentes cerebrovasculares isquémicos y acontecimientos tromboembólicos, incluidas trombosis de las venas profundas y embolias pulmonares, durante el tratamiento con Nolvadex. Cuando Nolvadex se utiliza en combinación con medicamentos citotóxicos, aumenta el riesgo de acontecimientos tromboembólicos.

Se han notificado frecuentemente calambres en la pantorrilla en las pacientes tratadas con Nolvadex.

Se han notificado casos poco frecuentes de neumonitis intersticial.

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

Frecuentemente, la utilización de Nolvadex puede acompañarse de una elevación de las concentraciones séricas de triglicéridos, en algunos casos con pancreatitis.

Se han notificado, en asociación con el tratamiento con Nolvadex, casos poco frecuentes de cáncer de endometrio y sarcoma uterino (principalmente tumores malignos mixtos del conducto de Müller). Se ha observado porfiria cutánea tarda muy rara vez en pacientes que reciben Nolvadex.

Se ha informado sobre casos de fatiga muy comunes en pacientes tratados con Nolvadex.

Se ha observado muy pocos casos de enrojecimiento similar a la inflamación posterior a la radioterapia en los pacientes que reciben Nolvadex D.

Posología y modo de administración:

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.

Niños:

No se recomienda el uso de Nolvadex en niños ya que no se han establecido su seguridad y su eficacia.

Modo de administración: Vía de administración: oral.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Cuando Nolvadex se emplea en combinación con anticoagulantes 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 se utiliza en combinación con medicamentos citotóxicos para el tratamiento del cáncer de mama, aumenta el riesgo de acontecimientos tromboembólicos. 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 asociado a un tratamiento adyuvante con un inhibidor de la aromatasa no ha mostrado una mayor eficacia que la monoterapia con el tamoxifeno.

Ya que Nolvadex es metabolizado por la enzima 3A4 del citocromo P450, se necesita precaución al administrarlo en forma concomitante con medicamentos que inducen esta enzima, como la rifampicina, porque podrían disminuir las concentraciones de tamoxifeno. Se desconoce la importancia de esta observación en la práctica clínica.

En la literatura científica 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 coadministración con ciertos antidepresivos de la familia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (por ejemplo, paroxetina).

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

Nolvadex no debe administrarse durante el embarazo. Se han observado unos cuantos casos de abortos espontáneos, defectos congénitos y muertes fetales después del tratamiento de mujeres con Nolvadex, 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 teratógeno.

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 toman Nolvadex y durante los nueve meses siguientes al cese del tratamiento , si tienen una actividad sexual, que utilicen métodos anticonceptivos de barrera u otros métodos no hormonales. Las pacientes premenopáusicas deben examinarse cuidadosamente antes del tratamiento para descartar

un posible embarazo. Si llegaran a embarazarse mientras están tomando Nolvadex o en los nueve 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 se secreta 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 depende de la importancia del medicamento para la madre.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Es improbable que Nolvadex afecte la capacidad de los pacientes para conducir u operar maquinaria.

Sin embargo, se ha informado de fatiga con uso de Nolvadex y se debe proceder con precaución al conducir u operar maquinaria pesada mientras persistan estos síntomas

Sobredosis:

Teóricamente, una sobredosis debería acentuar los efectos farmacológicos mencionados anteriormente. Las observaciones hechas en animales revelan que una sobredosis masiva (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 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.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L02BA01

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Terapia endocrina, Antagonistas de hormonas y sustancias relacionadas, Antiestrógenos.

Nolvadex (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 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. El tamoxifeno no afecta la densidad mineral ósea.

Se realizó un estudio no controlado en un grupo heterogéneo de 28 niñas de 2 a 10 años con síndrome de McCune-Albright (SMA) tratadas con 20 mg una vez al día durante un periodo de hasta 12 meses. Entre las pacientes que presentaban sangrado vaginal durante el periodo previo al estudio, el sangrado desapareció en el 62% (13 de 21 pacientes) durante 6 meses y en el 33% (7 de 21 pacientes) durante todo el estudio. El volumen uterino medio aumentó después de 6 meses de tratamiento y se duplicó al final de este estudio de un año. Si bien este hallazgo concuerda con las propiedades farmacodinámicas del tamoxifeno, no se ha establecido una relación de causa y efecto (véase “Advertencias y precauciones especiales de uso”). No se dispone de datos sobre la 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 el desarrollo en general.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Tras la administración oral, Nolvadex 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 estables (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 que incluyó niñas de 2 a 10 años con síndrome de McCune-Albright (SMA) tratadas con 20 mg de tamoxifeno una vez al día durante un periodo de hasta 12 meses, la depuración disminuyó y la exposición (ABC) aumentó en función de la edad con respecto a las mujeres adultas (valores hasta un 50% más elevados en las pacientes más jóvenes).

Información preclínica sobre la seguridad importante para el médico*:* 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 y en ensayos de genotoxicidad in vivo realizados en roedores. En los estudios a largo plazo se señalaron tumores gonadales en ratones y tumores hepáticos en ratas que recibieron el tamoxifeno, aunque no se ha establecido la importancia clínica de estos hallazgos. Ya se dispone de una vasta experiencia clínica sobre el tamoxifeno. El prospecto de envase contiene información útil para el médico.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Conservar en el envase original.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de junio de 2023.