

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamoxifeno Teva 20 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 30,40 mg de tamoxifeno citrato equivalente a 20 mg de tamoxifeno.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Tamoxifeno Teva 20 mg son comprimidos de color blanco o blanquecino, redondos biconvexos, con una ranura y con la inscripción TN20 en una cara, y liso en la otra.

La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tamoxifeno está indicado en el tratamiento del carcinoma mamario hormonodependiente.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada):

La dosis varía de 20 a 40 mg administrando 10 ó 20 mg dos veces al día, ó 20 mg una vez al día. Se recomienda administrar el tratamiento durante al menos 5 años. No obstante, la duración óptima de la terapia con Tamoxifeno Teva sigue estando por determinar.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tamoxifeno Teva en niños.

Forma de administración

Vía oral.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- No debe administrarse Tamoxifeno Teva durante el embarazo. Existe un número reducido de informes sobre abortos espontáneos, defectos de nacimiento y muertes fetales después de la administración de tamoxifeno a mujeres, aunque no se ha establecido relación causal. (Ver sección 4.6.).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En una proporción de mujeres pre-menopáusicas que recibieron tamoxifeno, la menstruación fue suprimida.

Se ha comunicado una mayor incidencia de cambios en el endometrio incluyendo hiperplasia, pólipos, cáncer de endometrio y sarcoma uterino (principalmente tumores Mülllerianos mixtos malignos) en asociación con tamoxifeno. Se desconoce el mecanismo fundamental, pero puede estar relacionado con el efecto similar al estrogénico de tamoxifeno; por lo tanto, cualquier mujer a la que se esté administrando o que previamente se le haya administrado tamoxifeno y que comunique síntomas ginecológicos anormales, especialmente hemorragia vaginal, o que presente menstruaciones irregulares, flujo vaginal y síntomas como dolor o presión en la pelvis, deberá ser examinada inmediatamente (ver sección 4.8).

En estudios clínicos se ha comunicado un número de segundos tumores primarios en zonas diferentes al endometrio y la mama contralateral, después del tratamiento con tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama. El significado clínico de esas observaciones permanece sin aclarar.

Antes de iniciar tratamiento con tamoxifeno el médico deberá valorar los antecedentes familiares y factores de riesgo de trombosis que presenta la paciente. En pacientes con un mayor riesgo protrombótico se deberá valorar la pertinencia de instaurar tratamiento anticoagulante profiláctico que estaría siempre justificado en caso de cirugía e inmovilidad prolongada.

Si la paciente presenta un episodio de tromboembolismo venoso, deberá retirarse tamoxifeno de forma inmediata e iniciar tratamiento anticoagulante. La decisión de reintroducir tamoxifeno deberá tomarse tras el análisis ponderado de la relación beneficio-riesgo para la paciente. En caso de que se decidiera reinstaurar el tratamiento con este fármaco, deberán instaurarse medidas anticoagulantes.

Se deberá advertir a las mujeres de no quedarse embarazadas mientras toman tamoxifeno, por lo que deberán utilizar métodos de barrera y otros métodos anticonceptivos no hormonales, si son potencialmente fértiles. Las pacientes pre-menopáusicas serán examinadas cuidadosamente antes de comenzar el tratamiento, para excluir la posibilidad de embarazo. Igualmente, se deberá informar a las mujeres de los riesgos potenciales para el feto, si se quedaran embarazadas mientras se les administra tamoxifeno o en un período de dos meses desde la suspensión del tratamiento (ver sección 4.6).

Cuando se administra tamoxifeno en combinación con anticoagulantes tipo cumarínicos, puede presentarse un incremento significativo del efecto anticoagulante, por lo que en este caso se recomienda vigilar cuidadosamente a la paciente (ver sección 4.5).

Cuando se emplea tamoxifeno en combinación con agentes citotóxicos existe un mayor riesgo de aparición de efectos adversos tromboembólicos (ver sección 4.5 y 4.8)

Un pequeño número de pacientes con metástasis óseas ha desarrollado hipercalcemia cuando se inició la terapia (ver sección 4.8).

Publicaciones científicas han mostrado que los metabolizadores lentos del CYP2D6 producen un nivel plasmático bajo de endoxifeno, uno de los metabolitos activos más importantes de tamoxifeno (ver sección 5.2).

La administración concomitante de medicamentos que inhiben el CYP2D6 puede reducir las concentraciones del metabolito activo endoxifeno. Por lo tanto, los inhibidores potentes del CYP2D6 (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina, quinidina, cinacalcet o bupropión) deben evitarse durante el tratamiento con tamoxifeno, siempre que sea posible (ver sección 4.5 y 5.2).

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, asociadas al tratamiento con tamoxifeno. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas y monitorizarlos estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con tamoxifeno y considerar un tratamiento alternativo (según corresponda). Si el paciente ha desarrollado una reacción

grave como SSJ o NET con el uso de tamoxifeno, no se debe reiniciar el tratamiento con tamoxifeno en este paciente en ningún momento.

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

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene tamoxifeno, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Tamoxifeno Teva contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Anticoagulantes tipo cumarínicos

Cuando se administra tamoxifeno en combinación con anticoagulantes tipo cumarínicos, puede presentarse un incremento significativo del efecto anticoagulante, por lo que en este caso se recomienda vigilar cuidadosamente el tiempo de protrombina de la paciente (ver sección 4.4).

Agentes citotóxicos

Cuando se emplea tamoxifeno en combinación con agentes citotóxicos para el tratamiento de cáncer de mama existe un mayor riesgo de aparición de efectos adversos tromboembólicos (ver sección 4.4 y 4.8).

Citocromo P4503A4

La principal ruta para el metabolismo de tamoxifeno es mediante el citocromo P4503A4. Se requiere precaución cuando se administra en combinación con medicamentos como la rifampicina, porque induce que esta enzima reduzca los niveles de tamoxifeno. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

Inhibidores del CYP2D6

En publicaciones científicas se han descrito interacciones farmacocinéticas con inhibidores del CYP2D6, mostrando una reducción del 65-75% en los niveles plasmáticos de una de las formas más activas de tamoxifeno, el endoxifeno. En algunos estudios se ha notificado la reducción de la eficacia del tamoxifeno con el uso concomitante con antidepresivos ISRS (por ejemplo paroxetina). Dado que no puede excluirse un efecto reducido de tamoxifeno, la administración conjunta con inhibidores potentes del CYP2D6 (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina, quinidina, cinacalcet o bupropión) debe evitarse siempre que sea posible (ver sección 4.4 y 5.2).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Tamoxifeno está contraindicado durante el embarazo (ver también la sección “Contraindicaciones”).

Se deberá advertir a las mujeres de no quedarse embarazadas mientras toman tamoxifeno, por lo que deberán utilizar métodos de barrera u otros métodos anticonceptivos no hormonales, si son potencialmente fértiles. Las mujeres pre-menopáusicas serán examinadas cuidadosamente antes de comenzar el tratamiento, para excluir la posibilidad de embarazo. Igualmente, se deberá informar a las mujeres de los riesgos potenciales para el feto, si se quedaran embarazadas mientras se les administra tamoxifeno o en un período de dos meses desde la suspensión del tratamiento.

Lactancia

Los datos limitados sugieren que tamoxifeno y sus metabolitos activos se excretan y se acumulan con el tiempo en la leche materna, por lo que no se recomienda el medicamento durante la lactancia. La decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir tamoxifeno debe tener en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es poco probable que Tamoxifeno Teva afecte a la capacidad de los pacientes para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se ha notificado fatiga y alteraciones visuales con el uso de tamoxifeno y por tanto se debe tener cuidado al conducir o utilizar máquinas mientras tales síntomas persistan.

4.8. Reacciones adversas

Las siguientes categorías de frecuencia, a menos que se especifique, fueron calculadas a partir del número de acontecimientos adversos notificados en un amplio estudio fase III, realizado en 9.366 mujeres postmenopaúsicas con cáncer de mama operable tratadas durante 5 años e igualmente, a menos que se especifique, no se tuvo en cuenta la frecuencia del grupo de tratamiento comparador o si el investigador lo consideró relacionado con la medicación del estudio.

Deje de tomar tamoxifeno y busque atención médica de inmediato si nota alguno de los siguientes síntomas:

Manchas rojizas sin relieve, 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. Estos sarpullidos graves en la piel pueden ir precedidos de fiebre y síntomas similares a los de la gripe (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) – estos efectos adversos ocurren raramente.

Las reacciones adversas se indican según la Clasificación de Órganos y Sistemas (SOC) de MedDRA. Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia. La frecuencia de las reacciones adversas se define mediante la siguiente convención:

muy frecuentes ($\geq 1/10$)

frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)

muy raras ($< 1/10.000$),

frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)

Frecuentes: fibromas uterinos.

Poco frecuentes: cáncer de endometrio.

Raras: sarcoma uterino (tumores Mülllerianos mixtos malignos), brote tumoral

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia

Poco frecuentes: leucopenia, trombocitopenia.

Raras: neutropenia, agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: reacción de hipersensibilidad, incluyendo angioedema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: retención de fluidos.

Poco frecuentes: hipercalcemia (en pacientes con metástasis óseas).

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: accidentes cerebrovasculares isquémicos, cefalea, aturdimiento, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y disgeusia).

Raras: neuritis óptica*

Trastornos oculares

Frecuentes: cataratas, retinopatía.

Poco frecuentes: alteraciones visuales.
Raras: cambios en la córnea, neuropatía óptica*

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: sofocos.
Frecuentes: reacciones tromboembólicas (como trombosis venosa profunda, trombosis microvascular y embolismo pulmonar).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: neumonía intersticial.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas.
Frecuentes: intolerancia gastrointestinal, vómitos, diarrea, estreñimiento.
Poco frecuentes: pancreatitis.

Trastornos hepáticos

Frecuentes: cambios en los enzimas hepáticos, hígado graso.
Poco frecuentes: cirrosis hepática.
Raras: colestasis, hepatitis, fallo hepático, lesión hepatocelular, necrosis hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: erupción cutánea.
Frecuentes: alopecia.
Raras: Angioedema, eritema multiforme, penfigoide bulloso, vasculitis cutánea, necrólisis epidérmica tóxica.
Muy raras: lupus eritematoso cutáneo.
No conocida: Exacerbación de angioedema hereditario.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: calambres musculares en extremidades inferiores, mialgia.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: hemorragia vaginal, flujo vaginal.
Frecuentes: prurito vulvar, amenorrea, menstruación irregular, cambios endometriales (incluyendo pólipos e hiperplasia).
Raras: endometriosis, quistes ováricos, pólipos vaginales.

Trastornos congénitos, familiares y genéticos

Muy raras: porfiria cutánea tardía.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: elevación de triglicéridos séricos.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: fatiga

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

No conocidas: reacción (dermatológica) a la radiación

* En un reducido número de casos se ha producido pérdida de la visión (causada por la neuropatía/neuritis óptica).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Teóricamente, la sobredosificación se manifestaría por exacerbación de los efectos secundarios anti-estrogénicos mencionados anteriormente. Los estudios en animales demostraron que la sobredosificación extrema (100-200 veces la dosis diaria recomendada) podría producir efectos estrogénicos.

Tratamiento

No existe un antídoto específico en caso de sobredosificación de tamoxifeno, por lo que el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas antitumorales, código ATC: L01E.

Tamoxifeno es un antagonista estrogénico no esteroideo de síntesis, derivado del trifeniletileno, con un efecto antiestrogénico predominante y un débil efecto estrogénico.

Tamoxifeno compite con el estradiol uniéndose a los receptores estrogénicos citoplásmicos de tejidos tales como mamas, útero, vagina, pituitaria anterior y tumores con alto grado de receptores. El complejo tamoxifeno-receptor se transloca al interior del núcleo, uniéndose a la cromatina nuclear. La síntesis de DNA y las respuestas estrogénicas se reducen marcadamente.

Tamoxifeno puede inducir la ovulación en mujeres anovulantes, estimulando la liberación de la hormona liberadora de la gonadotropina en el hipotálamo, que a su vez estimula la liberación de las gonadotropinas hipofisarias.

El polimorfismo del CYP2D6 puede asociarse con la variabilidad en la respuesta clínica al tamoxifeno. Los metabolizadores lentos pueden tener una respuesta reducida. Las consecuencias para el tratamiento de los metabolizadores lentos del CYP2D6 no han sido plenamente dilucidadas (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

Genotipo CYP2D6

Los datos clínicos disponibles sugieren que los pacientes que son homocigotos para los alelos no funcionales del CYP2D6, pueden experimentar una disminución del efecto del tamoxifeno en el tratamiento del cáncer de mama.

Los estudios disponibles se han llevado a cabo principalmente en mujeres posmenopáusicas (véanse las secciones 4.4 y 5.2).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tamoxifeno se absorbe fácilmente por el tracto digestivo cuando se administra por vía oral.

Distribución

Tras una dosis oral única, los niveles plasmáticos máximos se alcanzan aproximadamente entre las 4 y 7 horas después de la administración.

La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 99 %.

Biotransformación

El tamoxifeno se metaboliza principalmente a través de la vía CYP3A4 a N-desmetil-tamoxifeno, que es metabolizado por el CYP2D6 a otro metabolito activo endoxifeno. En los pacientes que carecen de la enzima CYP2D6 las concentraciones de endoxifeno son aproximadamente un 75% menor que en pacientes con niveles normales de actividad de CYP2D6. La administración de inhibidores potentes de CYP2D6 reduce los niveles circulantes de endoxifeno en un grado similar.

Tamoxifeno se metaboliza extensamente. El N-desmetiltamoxifeno constituye el metabolito mayoritario del principio activo en el plasma y se excreta lentamente en heces, como conjugado. El 4-hidroxi-tamoxifeno se encuentra en el plasma como segundo metabolito. Ambos muestran propiedades antiestrogénicas.

Eliminación

El aclaramiento plasmático parece ser bifásico y la semivida biológica puede ser de hasta 7 días. La excreción del tamoxifeno y sus metabolitos se realiza especialmente por la bilis al intestino, con circulación enterohepática, y también un pequeño porcentaje por vía renal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se considera que los datos aportados son suficientes para poder evaluar la relación beneficio/riesgo de la prescripción de este medicamento a un paciente determinado.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Fosfato dicálcico dihidratado
Povidona
Carboximetilalmidón sódico (tipo A) de patata
Estearato magnésico
Sílice coloidal
Celulosa microcristalina

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/PVDC-Aluminio.

Contenido de los envases de Tamoxifeno Teva 20 mg comprimidos EFG: 30 y 60 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
C/Anabel Segura 11, Edificio Albatros B, 1ª planta,
Alcobendas, 28108 Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tamoxifeno Teva 20 mg comprimidos EFG: 61.556

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 10 septiembre 1997
Fecha de la última renovación: 09 septiembre 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).