

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamoxifeno Sandoz 10 mg comprimidos EFG

Tamoxifeno Sandoz 20 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tamoxifeno Sandoz 10 mg comprimidos:

Cada comprimido contiene 10 mg de tamoxifeno (equivalente a 15,20 mg de tamoxifeno citrato).

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 70,8 mg de lactosa (como monohidrato).

Tamoxifeno Sandoz 20 mg comprimidos:

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

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 141,6 mg de lactosa (como monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Tamoxifeno Sandoz 10 mg comprimidos:

Comprimido blanco, redondo y ranurado en forma de cruz por una cara.

Tamoxifeno Sandoz 20 mg comprimidos:

Comprimido blanco, redondo y ranurado por una cara.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tamoxifeno Sandoz está indicado en el tratamiento del cáncer de mama.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

1

Adultos (incluyendo edad avanzada)

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

Población pediátrica

Tamoxifeno no está indicado para el tratamiento en niños, ya que no se ha establecido su seguridad ni eficacia. (ver secciones 5.1 y 5.2)

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 se debe administrar tamoxifeno 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 cáncer de endometrio y sarcoma uterino

(principalmente tumores Müllerianos 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, debe ser examinada inmediatamente (ver sección 4.8.).

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

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. No se ha establecido una relación causal y el significado clínico de esas observaciones permanece sin aclarar.

Tamoxifeno puede incrementar el riesgo de complicaciones microvasculares del colgajo en una reconstrucción microquirúrgica mamaria diferida.

Cuando se administra tamoxifeno en combinación con anticoagulantes tipo cumarínicos, se puede presentar 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 secciones 4.5 y 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 (p. ej., paroxetina, fluoxetina, quinidina, cinacalcet o bupropión) se deben evitar durante el tratamiento con tamoxifeno, siempre que sea posible (ver secciones 4.5 y 5.2).

Un pequeño número de pacientes con metástasis óseas han desarrollado hipercalcemia al inicio del tratamiento (ver sección 4.8.).

Antes de iniciar el tratamiento con tamoxifeno, el médico debe valorar los antecedentes familiares y factores de riesgo de trombosis que presenta la paciente. En pacientes con un mayor riesgo protrombótico se debe 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, se debe retirar tamoxifeno de forma inmediata e iniciar un tratamiento anticoagulante. La decisión de reintroducir tamoxifeno se debe tomar tras el análisis ponderado de la relación beneficio-riesgo para la paciente. En caso de que se decidiera reinstaurar el tratamiento con este medicamento, se deben instaurar medidas anticoagulantes.

En un ensayo clínico no controlado en 28 niñas de 2 a 10 años de edad que presentaban Síndrome de McCune Albright (MAS), se administraron 20 mg una vez al día durante un periodo de hasta 12 meses, aumentando el volumen uterino medio tras 6 meses de tratamiento y duplicándose al final del estudio de un año de duración. Aunque este hallazgo es acorde con las propiedades farmacodinámicas de tamoxifeno, no se ha establecido una relación causal. (Ver sección 5.1).

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

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Cuando se emplea tamoxifeno en combinación con agentes citotóxicos existe un mayor riesgo de aparición de efectos adversos tromboembólicos (ver secciones 4.4. y 4.8.).

El uso de tamoxifeno en combinación con un inhibidor de la aromatasas como tratamiento adyuvante no ha mostrado mayor eficacia en comparación con tamoxifeno en monoterapia.

La principal ruta para el metabolismo de tamoxifeno identificada en humanos es la demetilación catalizada por los enzimas CYP3A4. Se ha comunicado interacción farmacocinética con reifampicina, medicamento inductor del CYP3A4, mostrando una reducción en los niveles plasmáticos de tamoxifeno. Se desconoce la relevancia en la práctica clínica.

En publicaciones científicas se han descrito interacciones farmacocinéticas con inhibidores del CYP2D6, mostrando una reducción entre 65% y 75% en los niveles plasmáticos de una de las formas más activas de tamoxifeno, endoxifeno. En algunos estudios se ha notificado la reducción de la eficacia

de tamoxifeno con el uso concomitante con antidepresivos ISRS (p. ej., paroxetina). Dado que no se puede excluir un efecto reducido de tamoxifeno, la administración conjunta con inhibidores potentes del CYP2D6 (p.ej., paroxetina,

fluoxetina, quinidina, cinacalcet o bupropión) se debe evitar siempre que sea posible (ver secciones 4.4 y 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Tamoxifeno no se debe administrar durante el embarazo. Ha existido un número escaso de informes sobre abortos espontáneos, defectos de nacimiento y muertes fetales después de administrar tamoxifeno a mujeres, aunque no ha sido establecida la relación causal (ver sección 4.3).

Los estudios toxicológicos de reproducción en ratas, conejos y monos no han mostrado potencial teratogénico.

En modelos del desarrollo del tracto reproductivo fetal en roedores, tamoxifeno estuvo asociado a cambios similares a los causados por estradiol, etinilestradiol, clomifeno y dietilestilbestrol (DES). Aunque se desconoce la relevancia clínica de estos cambios, algunos de ellos, especialmente la adenosis vaginal, son similares a los observados en mujeres jóvenes, expuestas intraútero a DES y que presentan un riesgo en una proporción del 1 por 1000 de desarrollar carcinoma de células claras de vagina o cervix. Únicamente un reducido número de mujeres embarazadas ha sido expuesto a tamoxifeno, no comunicándose que tal exposición cause adenosis vaginal posterior o carcinoma de células claras de la vagina o cervix en mujeres jóvenes expuestas intraútero a tamoxifeno.

Se debe advertir a las mujeres de no quedarse embarazadas mientras toman tamoxifeno y deben usar métodos de barrera u 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 debe advertir a las mujeres de los riesgos potenciales para el feto si se quedarán embarazadas mientras se les administra tamoxifeno o en un periodo de dos meses desde la suspensión del tratamiento (ver sección 4.4)

Lactancia

Se desconoce si tamoxifeno se excreta en la leche materna y por tanto, no se debe utilizar durante la lactancia. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con tamoxifeno tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tamoxifeno Sandoz sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Sin embargo, se ha notificado fatiga con el uso de tamoxifeno y se debe tener precaución 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 postmenopáusicas 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.

Tabla 1 Reacciones adversas observadas con tamoxifeno

Frecuencia

**Clasificación de órganos del
sistema MedDRA**

Reacción adversa

--	--	--

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Retención de fluidos
	Trastornos vasculares	Sofocos
	Trastornos gastrointestinales	Náuseas
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Hemorragia vaginal Flujo vaginal
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga
Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Fibromas uterinos
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia
	Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad
	Trastornos del sistema nervioso	Accidentes cerebrovasculares isquémicos Cefalea Aturdimiento Alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y disgeusia)
	Trastornos oculares	Cataratas Retinopatías
	Trastornos gastrointestinales	Vómitos Diarrea Estreñimiento
	Trastornos hepatobiliares	Cambios en los enzimas hepáticos Hígado graso
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambre muscular en extremidades inferiores Mialgia
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Prurito vulvar Cambios endometriales (incluyendo hiperplasia y pólipos)
	Exploraciones complementarias	Elevación de triglicéridos séricos
	Trastornos vasculares	Reacciones tromboembólicas (incluyendo trombosis venosa profunda, trombosis microvascular, y embolismo pulmonar)
Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Cáncer de endometrio
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Leucopenia
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercalcemia (en pacientes con metástasis óseas)

	Trastornos oculares	Alteraciones visuales
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonitis intersticial
	Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis
	Trastornos hepatobiliares	Cirrosis hepática, en algunos casos fatal
Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Sarcoma uterino (principalmente tumores Müllerianos mixtos malignos) ^a Síntomas relacionados con el tumor ^a
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia ^a Agranulocitosis ^a
	Trastornos del sistema nervioso	Neuritis óptica (en un reducido número de casos se produjo pérdida de la visión)
	Trastornos oculares	Cambios en la córnea Neuropatía óptica ^a (en un reducido número de casos se ha producido pérdida de la visión)
	Trastornos hepatobiliares	Hepatitis Colestasis ^a Fallo hepático ^a Daño hepatocelular ^a Necrosis hepática ^a En algunos casos fueron fatales
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema Síndrome de Stevens-Johnson ^a Vasculitis cutánea ^a Penfigoide bulloso ^a Eritema multiforme ^a
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Endometriosis ^a Inflamación quística del ovario ^a Pólipos vaginales ^a
Muy raras ($< 1/10.000$)	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Lupus eritematoso cutáneo ^b
	Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Porfiria cutánea tardía ^b
Frecuencia no conocida	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacción (dermatológica) a la radiación

^a Esta reacción adversa no fue notificada en el brazo de tamoxifeno (n=3.094) del mencionado estudio; sin embargo, se ha notificado en otros estudios o a partir de otras fuentes. La frecuencia ha sido calculada empleando el límite superior del intervalo de confianza al 95% para la estimación puntual (basada en $3/X$, donde X representa el tamaño total de la muestra, p. ej., 3.094). Esto se calcula como $3/3.094$, lo que equivale a una categoría de frecuencia de “raras”

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, se podría esperar que la sobredosificación intensificara las reacciones adversas farmacológicas mencionadas anteriormente. Las observaciones en animales muestran que la sobredosificación extrema (100-200 veces la dosis diaria recomendada) podría producir efectos estrogénicos.

En la literatura se ha comunicado que la administración de tamoxifeno a unas dosis varias veces superior a la recomendada puede estar asociada con la prolongación del intervalo QT del ECG.

Tratamiento:

No existe antídoto específico en el caso de sobredosis de tamoxifeno y el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiestrógenos; tamoxifeno código ATC: L02BA01.

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

En pacientes con cáncer de mama, a nivel tumoral, tamoxifeno actúa principalmente como un anti-estrógeno, previniendo la unión del estrógeno al receptor estrogénico. En mujeres con tumores de mama receptor estrógeno positivo/desconocidos, el tratamiento adyuvante de tamoxifeno ha mostrado reducir significativamente la recurrencia de la enfermedad y mejorar la supervivencia a 10 años, alcanzando un efecto significativamente mayor con el tratamiento a 5 años que con el de 1 o 2 años. Estos beneficios parecen ser ampliamente independientes de la edad, estado menopáusico dosis de tamoxifeno y quimioterapia adicional.

En la situación clínica, se reconoce que tamoxifeno produce reducciones, del orden del 10-20%, en los niveles de colesterol sanguíneo total y en las lipoproteínas de baja densidad en mujeres post-menopáusicas. Adicionalmente, se ha comunicado que tamoxifeno mantiene la densidad mineral ósea en mujeres post- menopáusicas.

En un grupo heterogéneo de 28 niñas de 2 a 10 años de edad que presentaba Síndrome de McCune Albright (MAS) se realizó un ensayo clínico no controlado, administrando 20 mg una vez al día durante un periodo de hasta 12 meses. Entre las pacientes que notificaron hemorragia vaginal durante el periodo previo al estudio, el 62% (13 de 21 pacientes) comunicaron ausencia de dicha hemorragia durante un periodo de 6 meses, mientras que el 33% (7 de 21 pacientes) declararon ausencia de esta hemorragia vaginal durante todo el ensayo. El volumen uterino medio se incrementó tras 6 meses de tratamiento y se duplicó al final del estudio de un año de duración. Aunque estos hallazgos son acordes con las propiedades

farmacodinámicas de tamoxifeno, no se ha establecido una relación causal (ver sección 4.4). En pediatría no existen datos de seguridad a largo plazo, en concreto no se han estudiado los efectos a largo plazo de tamoxifeno sobre el crecimiento, la pubertad y el desarrollo en general.

El polimorfismo del CYP2D6 se puede asociar 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

Tamoxifeno se absorbe fácilmente por el tracto digestivo cuando se administra por vía oral., alcanzando concentraciones séricas máximas a las 4 a 7 horas. Las concentraciones en estado de equilibrio (alrededor de 300 ng/ml) se alcanzan después de administrar 40 mg al día, durante 4 semanas.

La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 99 %. El metabolismo es por hidroxilación, desmetilación y conjugación, dando lugar a elevación de diferentes metabolitos, los cuales poseen un perfil farmacológico similar al compuesto original contribuyendo al efecto terapéutico. La excreción tiene lugar principalmente por heces con una vida media de eliminación de unos 7 días para tamoxifeno y de 14 días para el metabolito principal circulante N-desmetiltamoxifeno.

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.

En un ensayo clínico en niñas de 2 a 10 años de edad que presentaban Síndrome de McCune Albright (MAS) y a las que se estaba administrando 20 mg de tamoxifeno una vez al día durante un periodo de hasta 12 meses, se produjo una disminución en el aclaramiento dependiente de la edad y un incremento en la exposición (AUC) en comparación con las mujeres adultas (con valores de hasta un 50% superiores en las pacientes más jóvenes).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En una serie de estudios mutagénicos *in vitro* e *in vivo*, tamoxifeno no fue mutagénico; pero en algunas pruebas de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* en roedores fue genotóxico. Se han comunicado tumores gonadales en ratones y tumores hepáticos en ratas que recibieron tamoxifeno en estudios de larga duración. La relevancia clínica de estos hallazgos no ha sido establecida.

Tamoxifeno es un medicamento del que se dispone de una amplia experiencia clínica. Toda la información relevante para el prescriptor se proporciona en esta Ficha Técnica (ver sección 4.6).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Celulosa
microcristalina
Estearato de
magnesio Sílice
coloidal anhidra.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polipropileno con tapón de polietileno.

Tamoxifeno Sandoz 10 mg comprimidos:

Tamaños de envase:
30, 100 comprimidos.

Tamoxifeno Sandoz 20 mg comprimidos:

Tamaños de envase:
30, 60 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque
Norte Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tamoxifeno Sandoz 10 mg comprimidos EFG : 63.030

Tamoxifeno Sandoz 20 mg comprimidos EFG : 63.040

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

Fecha de la primera autorización: 29 marzo 2000

Fecha de la última renovación: 03 noviembre 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2020

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/>.