

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

tamoxifeno cinfa 10 mg comprimidos EFG
tamoxifeno cinfa 20 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

tamoxifeno cinfa 10 mg comprimidos EFG
Cada comprimido contiene 10 mg de tamoxifeno (como citrato de tamoxifeno).

tamoxifeno cinfa 20 mg comprimidos EFG
Cada comprimido contiene 20 mg de tamoxifeno (como citrato de tamoxifeno).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

tamoxifeno cinfa 10 mg comprimidos EFG
Comprimidos de color blanco, cilíndricos, biconvexos, con una de las caras ranurada con la inscripción 10 y la otra lisa.

tamoxifeno cinfa 20 mg comprimidos EFG
Comprimidos de color blanco, cilíndricos biconvexos, con una de las caras ranurada con la inscripción 20 y la otra lisa.

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 está indicado en el tratamiento del cáncer de mama.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos (incluyendo pacientes geriátricas): La dosis varía de 20 mg 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 de la terapia con tamoxifeno sigue estando por determinar.

Población pediátrica: Tamoxifeno no está indicado para el tratamiento en la población pediátrica, 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

- 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).

- Hipersensibilidad al tamoxifeno o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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 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, deberá ser examinada inmediatamente (ver sección 4.8).

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 pacientes premenopáusicas 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).

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.

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.

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 secciones 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).

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

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.

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 estos hallazgos son acordes con las propiedades farmacodinámicas de Tamoxifeno, no se ha establecido una relación causal (ver sección 5.1).

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 bupropion) deben evitarse durante el tratamiento con tamoxifeno, siempre que sea posible (ver sección 4.5 y 5.2).

Advertencia sobre excipientes

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

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 4.4).

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 aromatasa como terapia adyuvante no ha mostrado mayor eficacia en comparación con tamoxifeno solo.

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 el agente inductor de CYP3A4, rifampicina, mostrando una reducción en los niveles plasmáticos de tamoxifeno. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción con otros fármacos inductores o inhibidores de CYP3A4.

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 bupropion) 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. Existe un número escaso de informes sobre abortos espontáneos, defectos de nacimiento y muertes fetales, después de administrar tamoxifeno a mujeres gestantes, aunque no ha sido establecida relación causal (ver sección 4.3).

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

En modelos de roedores del desarrollo del tracto reproductivo fetal, tamoxifeno estuvo asociado con 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 de 1 en 1000 de desarrollar carcinoma de células claras de vagina o cérvix. 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 cérvix en mujeres jóvenes expuestas intraútero a tamoxifeno.

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 (ver sección 4.4).

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 la terapia con tamoxifeno debe tener en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existe evidencia en relación a la alteración de estas habilidades por tamoxifeno.

4.8. Reacciones adversas

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.

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

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

Frecuencias	Sistema corporal	Reacciones adversas
Muy frecuentes	Trastornos cardíacos y vasculares	- Sofocos
Frecuentes	Trastornos cardíacos y vasculares	- Accidentes cerebrovasculares isquémicos - Reacciones tromboembólicas: tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar).
	Trastornos del aparato reproductor y mama	- Hemorragia vaginal - Flujo vaginal - Prurito vulvar - Cambios endometriales (incluyendo hiperplasia y

		pólipos) - Irregularidades menstruales
	Trastornos gastrointestinales	- Intolerancia gastrointestinal
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	- Alopecia - Erupción cutánea
	Trastornos del sistema nervioso	- Cefalea - Aturdimiento
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	- Síntomas relacionados con el tumor - Retención de fluidos
	Trastornos musculoesqueléticos	- Calambres musculares en extremidades inferiores
Poco frecuentes	Trastornos oculares	- Cataratas - Retinopatía
	Trastornos del aparato reproductor y mama	- Fibromas uterinos - Cáncer de endometrio
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	- Hipersensibilidad, incluyendo angioedema
	Exploraciones complementarias	- Trombocitopenia - Leucopenia - Neutropenia - Anemia - Cambios en los enzimas hepáticos - Elevación de triglicéridos séricos
Raras	Trastornos oculares	- Cambios en la córnea - Neuropatía óptica* - Neuritis óptica*
	Trastornos del aparato reproductor y mama	- Sarcoma uterino (principalmente tumores Müllermanos mixtos malignos) - Endometriosis - Quistes ováricos
	Trastornos gastrointestinales	- Pancreatitis
	Trastornos hepatobiliares	- Hígado graso - Colestasis - Hepatitis
	Exploraciones complementarias	- Hipercalcemia (sin incluir síntomas relacionados con el tumor)
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	- Necrólisis epidérmica tóxica
Muy raras	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	- Neumonía intersticial
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	- Eritema multiforme - Síndrome de Stevens-Johnson - Penfigoide bulloso
Frecuencia no conocida	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	- Exacerbación de angioedema hereditario

* 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

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

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

No existe antídoto específico y el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiestrógenos, código ATC: L02BA01.

Tamoxifeno es un fármaco no esteroideo basado en trifeniletileno que muestra un espectro complejo de antagonista estrogénico y efectos farmacológicos similares a los agonistas de los estrógenos en diferentes tejidos. 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, la terapia 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 cinco años que con el de a 1 ó 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.

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)

En un grupo heterogéneo de 28 niñas de 2 a 10 años de edad que presentaban 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 la población pediátrica 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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral, tamoxifeno es absorbido rápidamente, alcanzando concentraciones séricas máximas a las 4-7 horas. Las concentraciones en estado de equilibrio (alrededor de 300 ng/ml) se alcanzan después de administrar 40 mg al día, durante 4 semanas. El fármaco posee una fuerte unión a albúmina sérica (>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. 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.

La excreción tiene lugar principalmente por heces con una vida media de eliminación de unos 7 días para el fármaco y de 14 días para el metabolito principal circulante N-desmetiltamoxifeno.

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 esos hallazgos no ha sido establecida.

Tamoxifeno es un fármaco 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

Hidrógeno fosfato de calcio dihidrato
Celulosa microcristalina
Carboximetilalmidón sódico (tipo A)
Povidona
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Se presenta en blísteres de PVC/Aluminio.

tamoxifeno cinfa 10 mg se presenta en envases que contienen 30 o 100 comprimidos.

tamoxifeno cinfa 20 mg se presenta en envases que contienen 30 o 60 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

Laboratorios Cinfa, S.A.

Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta.

31620 Huarte (Navarra) - España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

tamoxifeno cinfa 10 mg comprimidos EFG: 63.754.

tamoxifeno cinfa 20 mg comprimidos EFG: 63.774.

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

Marzo de 2001.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2021