

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamoxifeno Tillomed 10 mg comprimidos EFG
Tamoxifeno Tillomed 20 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido contiene 129,8 mg de lactosa monohidrato.

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

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido contiene 259,6 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Tamoxifeno Tillomed 10 mg: comprimidos de color blanco, redondos, convexos, con un diámetro de 8,0 mm, con la inscripción “T10” en una cara.

Tamoxifeno Tillomed 20 mg: comprimidos de color blanco, redondos, convexos, con un diámetro de 9,5 mm, con la inscripción “T20” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Terapia adyuvante después del tratamiento primario del cáncer de mama - cáncer de mama metastásico.
En hombre adulto, tamoxifeno está indicado para la prevención de la ginecomastia y mastalgia producida por antiandrógenos en monoterapia en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

En general, la dosis varía de 20 mg a 40 mg al día. Como regla general una dosis de 20 mg es suficientemente efectiva.

Profilaxis de la ginecomastia y mastalgia producida por antiandrógenos en monoterapia en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado: 20 mg una vez al día.

En el tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano con receptor hormonal positivo, se recomienda administrar el tratamiento durante al menos 5 años. No obstante, la duración óptima de la terapia con tamoxifeno sigue estando por determinar.

Niños y adolescentes

Tamoxifeno no está indicado para su uso en niños, ya que no se ha establecido su seguridad ni eficacia (ver secciones 4.3).

Forma de administración

El comprimido se debe tragar entero, sin masticar y con líquido suficiente (ejemplo 1 vaso de agua) durante las horas de las comidas.

El tratamiento con tamoxifeno es, generalmente, de larga duración y debería ser supervisado por un médico con experiencia en oncología.

Cuando los efectos secundarios son graves, es posible controlarlos mediante una reducción de la dosis sin influir en la respuesta del tratamiento. Para evaluar la continuidad o la suspensión del tratamiento o de cualquier modificación de este, se debe consultar a un especialista.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Tamoxifeno no debe administrarse a niños.
- No debe administrarse durante el embarazo ni durante la lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En el caso de trombocitopenias graves, leucopenias o hipercalcemias, una relación beneficio/riesgo individualizada debe ser justificada, y si se prescribe, es necesario una estrecha supervisión médica. Se recomienda monitorizar periódicamente el recuento de las células sanguíneas, incluidas las plaquetas.

En mujeres pre-menopáusicas se puede producir una supresión de la menstruación, pero esto no afecta a la actividad antineoplásica del medicamento.

Se debe realizar un recuento de las células sanguíneas y un control regular del calcio sérico y de las funciones hepáticas durante la administración del tamoxifeno. El análisis de triglicéridos en suero está justificado.

Se ha comunicado una mayor incidencia de cambios endometriales que incluyen hiperplasia, pólipos, carcinoma y sarcoma uterino (tumores de Müller generalmente malignos) durante el tratamiento con tamoxifeno. Las causas de hemorragia vaginal en la fase postmenopáusica y sangrado premenopáusico irregular deben ser investigadas inmediatamente. La incidencia y el espectro de estos cambios sugiere un mecanismo subyacente relacionado con el efecto similar al estrogénico de tamoxifeno.

Las pacientes no histerectomizadas deben someterse a un examen ginecológico anual para detectar cambios endometriales. El médico debe decidir la frecuencia de los exámenes en pacientes con metástasis tumoral.

En estudios clínicos se han comunicado casos aislados de neoplasia secundaria en órganos diferentes al endometrio y la mama contralateral, después del tratamiento con tamoxifeno. Hasta el momento no se ha establecido una relación causal con el tamoxifeno, por tanto el significado clínico de esas observaciones permanece sin aclarar.

Tromboembolismo venoso/tromboembolismo pulmonar (TEV/EP)

- Se ha demostrado un aumento de 2-3 veces en el riesgo de TEV en mujeres sanas tratadas con tamoxifeno (ver sección 4.8). El riesgo de EP a 5 años fue del 1.2% para las mujeres que recibieron tamoxifeno y del 0.50% para las mujeres que no recibieron tamoxifeno.
- En pacientes con cáncer de mama, el médico debe realizar una anamnesis minuciosa en relación a los antecedentes personales y familiares de TEV del paciente. Si existe un riesgo protrombótico, deben controlarse los factores trombofílicos. Los pacientes con análisis positivos deben ser asesorados respecto de su riesgo trombótico, y la decisión de emplear tamoxifeno deberá basarse en el riesgo

general para el paciente. En pacientes seleccionados, puede justificarse el uso de tamoxifeno con anticoagulación profiláctica (ver también la sección 4.5). No se recomienda el uso de tamoxifeno para el tratamiento adyuvante del carcinoma ductal in situ en mujeres que requieren terapia anticoagulante concomitante o que presentan antecedentes de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.

- El riesgo de TEV aumenta además en caso de obesidad severa, a mayor edad y en presencia de otros factores de riesgo conocidos de TEV. Los riesgos y beneficios deben considerarse cuidadosamente para todas las pacientes antes del tratamiento con tamoxifeno. En pacientes con cáncer de mama, este riesgo también aumenta por la quimioterapia concomitante (ver sección 4.5). La profilaxis con anticoagulantes a largo plazo puede estar justificada para algunos pacientes con cáncer de mama que tienen múltiples factores de riesgo para TEV.
- Cirugía e inmovilidad prolongada.: En pacientes con cáncer de mama y pacientes en prevención de la ginecomastia se debe suspender el tratamiento con tamoxifeno si el riesgo de trombosis inducido por tamoxifeno supera claramente los riesgos asociados con la suspensión de la terapia. Todos los pacientes deben recibir medidas profilácticas adecuadas, incluyendo el uso de medias de compresión graduada durante el periodo de hospitalización, deambulación temprana y, si es posible, un tratamiento anticoagulante.
- Si la paciente presenta un episodio de tromboembolismo venoso, deberá retirarse tamoxifeno de forma inmediata e iniciar tratamiento anticoagulante. En pacientes que reciben tamoxifeno para el cáncer de mama y para la prevención de la ginecomastia, la decisión de reintroducir tamoxifeno deberá tomarse tras el análisis ponderado de la relación beneficio-riesgo para la paciente. En pacientes seleccionadas con cáncer de mama, puede justificarse el uso continuo de tamoxifeno con anticoagulación profiláctica.
- Se debe recomendar a todos los pacientes que se pongan en contacto inmediatamente con su médico si les aparece alguno de los siguientes síntomas: entumecimiento facial o debilidad en los brazos o las piernas y problemas en el habla o la visión que podrían indicar un accidente cerebrovascular. De forma similar, en el caso de dolor torácico o disnea que podrían ser síntomas de una embolia pulmonar o en casos de dolor abdominal o sangrado vaginal anormal que podría ser indicativo de un cáncer uterino. También en caso de tos y disnea, que podrían ser síntomas de neumonía intersticial, los pacientes deben recibir instrucciones de informar a su médico. Se debe preguntar a los pacientes si tienen antecedentes de accidente cerebrovascular, algún evento similar a un accidente cerebrovascular, eventos tromboembólicos o cáncer de útero.

Se debe realizar un examen oftalmológico al comienzo del tratamiento con tamoxifeno.

Si se producen cambios en la visión durante el tratamiento con tamoxifeno, se debe realizar un examen oftalmológico de inmediato, ya que algunos cambios que se detectan en las primeras etapas remitirán después de la interrupción del tratamiento.

Durante el intervalo de la reconstrucción microquirúrgica de la mama, el tamoxifeno puede aumentar el riesgo de complicaciones microvasculares del colgajo.

Publicaciones científicas han mostrado que los metabolizadores lentos del CYP2D6 (citocromo P450) 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

La decisión de iniciar el tratamiento con tamoxifeno en pacientes con carcinoma ductal in situ debe discutirse con los pacientes, para evaluar junto con ellos los posibles riesgos y beneficios.

El uso de tamoxifeno puede dar lugar a resultados positivos en las pruebas de drogas.

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.

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

Niños y adolescentes

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).

Uso en deportistas: Este medicamento contiene tamoxifeno que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se deben tomar preparaciones hormonales, concretamente ningún compuesto estrogénico (por ejemplo anticonceptivos orales), durante el tratamiento con tamoxifeno ya que es posible una disminución de la eficacia mutua. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante del tamoxifeno y anticonceptivos hormonales orales.

El uso concurrente de tamoxifeno con el inhibidor de la aromataza, letrozol, redujo las concentraciones plasmáticas del letrozol en un 37%. La administración conjunta de tamoxifeno con un inhibidor de la aromataza como terapia adyuvante no ha mostrado mayor eficacia en comparación con tamoxifeno solo.

El tamoxifeno no debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la agregación de trombocitos para no aumentar el riesgo de hemorragia durante una posible fase trombocitopénica.

Cuando se administra tamoxifeno en combinación con anticoagulantes tipo cumarínicos, se puede alterar el efecto anticoagulante (aumento del tiempo de protrombina). Por lo que la combinación de tamoxifeno con warfarina debe ser administrada con precaución. El cáncer está asociado a un estado hipercoagulable y el tamoxifeno se asocia con un mayor riesgo de trombosis, por lo que el tratamiento conjunto de warfarina y tamoxifeno puede ser requerido simultáneamente. Cuando sea imprescindible dicha asociación, deberá realizarse un cuidadoso control del estado de la coagulación (especialmente al comienzo del tratamiento).

Existe evidencia de un aumento de la incidencia de eventos tromboembólicos, incluidos la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar durante el tratamiento con tamoxifeno (ver sección 4.8). La incidencia aumenta con la administración simultánea con quimioterapia.

Tamoxifeno y sus metabolitos son inhibidores potentes de la oxidasa del sistema citocromo P450. Se desconoce el efecto del tamoxifeno sobre el metabolismo y la eliminación de otros citostáticos, como la ciclofosfamida, activados por estas enzimas.

La principal ruta para el metabolismo de tamoxifeno identificada en humanos, es la desmetilación catalizada por los enzimas CYP3A4. Se ha comunicado interacción farmacocinética con el agente inductor de CYP3A4, (como por ejemplo la 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 (citocromo P450), mostrando una reducción del 65-75% en los niveles plasmáticos de una de las formas más activas de tamoxifeno, (por ejemplo 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).

Niños y adolescentes

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Tamoxifeno no debe administrarse durante el embarazo (ver sección 4.3).

Existe un número escaso de informes sobre abortos espontáneos, anomalías congénitas y muertes fetales en pacientes que habían estado en tratamiento con tamoxifeno, aunque no ha sido establecida relación causal.

Los estudios toxicológicos de reproducción en ratas, conejos y monos no han mostrado potencial teratogénico. En modelos experimentales del desarrollo del tracto reproductivo fetal en modelos de roedores, 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.

Las mujeres premenopáusicas serán examinadas cuidadosamente antes de comenzar el tratamiento, para excluir la posibilidad de embarazo.

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

El tamoxifeno inhibe la lactancia en humanos a dosis de 20 mg dos veces al día, y la producción de leche no se reanuda incluso después de la interrupción del tratamiento. Se desconoce si el tamoxifeno se excreta en la leche materna humana. Por tanto, tamoxifeno no se recomienda a mujeres durante la lactancia. Se debe suspender la lactancia si se necesita el tratamiento.

Fertilidad

Tamoxifeno puede producir una suspensión de la menstruación (ver sección 4.8) en mujeres premenopáusicas. Para resultados de estudios preclínicos, ver sección 5.3.

Mujeres en edad reproductiva / anticoncepción

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3), debe excluirse la posibilidad de embarazo antes del inicio de la terapia. Se debe utilizar un método anticonceptivo seguro y no hormonal hasta dos meses después de suspender el tratamiento (ver también la sección 4.5).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de tamoxifeno sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña; sin embargo, se ha notificado fatiga, mareo e insuficiencia visual con el uso de tamoxifeno y se debe tener precaución al conducir o utilizar máquinas mientras tales síntomas persistan.

4.8. Reacciones adversas

a) Resumen del perfil de seguridad.

Los efectos secundarios se pueden interpretar o bien por el modo de acción farmacológico del medicamento (como sofocos, hemorragia vaginal, flujo vaginal, prurito vulvar y dolor en el tejido enfermo) o son efectos secundarios de naturaleza general, como intolerancia gastrointestinal, cefalea, somnolencia, edema y alopecia.

Pueden ocurrir episodios de agravamiento de los síntomas de la enfermedad (brotes) al comienzo del tratamiento con tamoxifeno. Tales manifestaciones son transitorias y con frecuencia responden bien al tratamiento.

b) Tabla de 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 comparativo o si el investigador lo consideró relacionado con la medicación del estudio.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($>1/10$); frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($>1/1.000$ a $<1/100$); raras ($>1/10.000$ a $<1/1.000$) y muy raras ($<1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La incidencia de reacciones adversas de estudios clínicos controlados y la experiencia posterior a la comercialización son:

Sistema de clasificación por órganos MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Frecuentes	Fibromas uterinos
	Poco frecuentes	Cáncer de endometrio Según datos recientes, el aumento de la duración de la terapia eleva de 2 a 4 veces el riesgo de cáncer de endometrio en comparación con mujeres no tratados con tamoxifeno.
	Raras	Quiste de ovario ¹ , sarcoma uterino (tumores de Müller generalmente malignos) ¹ , Pólipos vaginales.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia transitoria.
	Poco frecuentes	Leucopenia, trombocitopenia (limitada a valores de 80.000 – 90.000 mm ³ , incluso más bajo en

Sistema de clasificación por órganos MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
		ocasiones).
	Raras	Agranulocitosis ¹ , neutropenia ¹ .
	Muy raras	Neutropenia graves, pancitopenia ³ .
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad.
	Raras	Angioedema.
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	Hipercalcemia en pacientes con metástasis óseas especialmente al principio del tratamiento.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Retención de fluidos.
	Frecuentes	Elevación de triglicéridos séricos.
	Poco frecuentes	Pancreatitis.
	Muy raras	Hipertrigliceridemia grave, a veces asociadas a pancreatitis.
Trastornos del sistema nerviosos	Frecuentes	Accidentes cerebrovasculares isquémicos, aturdimiento, somnolencia y cefalea, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y disgeusia).
Trastornos oculares	Frecuentes	Cataratas, y/o retinopatías (el riesgo de catarata aumenta con la duración de la administración del tamoxifeno).
	Poco frecuentes	Alteraciones visuales.
	Raras	Neuropatía óptica ¹ (incluyendo pérdida de visión), neuritis óptica (escotoma en unos pocos pacientes) opacidad corneal.
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Sofocos.
	Frecuentes	Accidentes cerebrovasculares isquémicos, calambres en las piernas, reacciones tromboembólicas incluyendo trombosis venosa profunda, trombosis microvascular, y embolismo pulmonar (la incidencia de tromboembolismo venoso aumenta con la administración simultánea de quimioterapia) ² .
	Poco frecuentes	Aplopejía ² .

Sistema de clasificación por órganos MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Neumonitis intersticial .
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Nausea.
	Frecuentes	Vómitos, diarrea, estreñimiento.
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Cambios en los enzimas hepáticos, desarrollo de esteatosis hepática, hígado graso.
	Poco frecuentes	Cirrosis hepática.
	Raras	colestasis ¹ , hepatitis, ictericia, necrosis hepática ¹ , daño hepatocelular ¹ , fallo hepático ¹ En algunos casos fueron fatales.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción cutánea
	Frecuentes	Alopecia.
	Poco frecuentes	Eritema multiforme ¹ , síndrome Stevens-Johnson ¹ o penfigoide bulloso ¹ .
	Raras	Vasculitis cutánea ¹ .
	Muy raras	Lupus eritematoso cutáneo ⁴ .
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia, calambre muscular en piernas.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy frecuentes	Leucorrea, cambios en el ciclo llegando a suprimir la menstruación en premenopausicas ³ , hemorragia vaginal.
	Frecuentes	Prurito vulvar, crecimiento de miomas uterinos, cambios endometriales (neoplasia, hiperplasia, pólipos y casos raros de endometriosis ¹).
	Raras	Recrudescencia tumoral ¹ Endometriosis ¹ Inflamación quística del ovario ¹ .
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga.
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Muy raras	Porfiria cutánea tardía ⁴ .
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy raras	Toxicidad cutánea tardía ⁴

¹ Esta reacción adversa no fue notificada en el brazo de tamoxifeno (n=3.094) del estudio ATAC; 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, por ejemplo 3.094). Esto se calcula como $3/3.094$, lo que equivale a una categoría de frecuencia de “raras”.

²Según los datos del estudio NSABP P-1, un estudio de 5 años de duración que involucró a 13.000 mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama que recibieron tamoxifeno o placebo, resultó que las mujeres tratadas con tamoxifeno tuvieron una mayor incidencia de las siguientes reacciones adversas en comparación con el grupo control:

- cáncer de útero: adenocarcinoma endometrial (tasa de incidencia por 1000 mujer/años equivalente a 2,20 en el grupo de mujeres tratadas en comparación con 0,71 en el grupo control), sarcoma uterino, incluido el tipo mixto de sarcoma de Muller (tasa de incidencia por 1000 mujer/años equivalente a 0,17 en el grupo de mujeres tratadas en comparación con 0,00 en el grupo control);

- accidente cerebrovascular (tasa de incidencia por 1000 mujeres/años equivalente a 1,43 en el grupo de mujeres tratadas en comparación con 1,00 en el grupo control), embolia pulmonar (tasa de incidencia por 1000 mujeres/años equivalente a 0,75 en el grupo de mujeres tratadas en comparación con 0.25 en el grupo de control).

Algunos casos de tumores uterinos malignos, accidentes cerebrovasculares y embolia pulmonar resultaron fatales. En el mismo estudio también se observó un aumento en la incidencia de trombosis venosa profunda, formación de cataratas, operaciones quirúrgicas de cataratas.

³ No basado en datos del estudio ATAC

⁴ El acontecimiento no fue observado en el estudio ATAC o en otros estudios clínicos relevantes. 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 de 33.201). Esto se calcula como $3/33.201$, lo que equivale a una categoría de frecuencia de “muy raras”.

En la literatura se describen otras reacciones adversas como vertigo, depresión y confusión.

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

No se conoce sobredosis en humanos. A dosis de 160 mg/m^2 al día y por encima se producen alteraciones electrocardiográficas (prolongación del intervalo QT del ECG) y a dosis de 300 mg/m^2 se produce neurotoxicidad (temblor, hiperreflexia, marcha y mareo).

Teóricamente, se podría esperar que la sobredosificación 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.

No existe antídoto específico y el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores - terapia endocrina-antagonistas hormonales y agentes relacionados-antiestrógenos- Tamoxifeno.

Código ATC: L02BA01

Mecanismo de acción

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.

El tamoxifeno inhibe competitivamente la unión de los estrógenos a los receptores citoplasmáticos hormonales. Todo esto conduce a una disminución de la proliferación celular en ciertos tejidos estrógeno-dependientes.

En el cáncer de mama metastásico, la remisión completa o parcial, especialmente de las metástasis de tejidos blandos y huesos, ocurre en el 50-60% de los casos cuando el tejido tumoral tiene receptores estrogénicos. En el caso de receptor hormonal negativo, en particular en metástasis, solo se observó una remisión del 10%. 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 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 postmenopáusicas. Adicionalmente, se ha comunicado que tamoxifeno mantiene la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas.

Estudios clínicos en pacientes con carcinoma de próstata se demostró que el uso del tamoxifeno, como tratamiento profiláctico, en combinación con antiandrógenos reduce significativamente la ginecomastia y mastalgia cuando se comparaba con pacientes tratados con antiandrógenos solamente.

Además, se observó que el tamoxifeno también es efectivo en el tratamiento de la ginecomastias y mastalgia que se desarrolla en pacientes con terapia antiandrogénica.

En aquellos pacientes que desarrollaron la ginecomastia y mastalgia después de suspender el tamoxifeno, la reintroducción del tratamiento demostró ser efectiva.

En estos estudios, el tamoxifeno se administró durante un máximo de año, no se hallaron evidencias de efecto adverso sobre el control del tumor de próstata evaluado a través de las mediciones de PSA. No hay datos disponibles a largo plazo.

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 4.5 y 5.1).

Genotipo CYP2D6

Los datos clínicos disponibles sugieren que las pacientes que son homocigotas 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 postmenopáusicas (ver secciones 4.4 y 5.2).

Niños y adolescentes

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 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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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.

Distribución

El fármaco posee una fuerte unión a albúmina sérica (>99%).

Biotransformación

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.

Tamoxifeno se metaboliza principalmente a través de la vía CYP3A4 a N-desmetil-tamoxifeno, que es metabolizado por el CYP2D6 a otro metabolito activo, 4-hidroxi-N-desmetil tamoxifeno (endoxifeno). En pacientes que carecen del 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.

El metabolito principal en suero, el N-desmetiltamoxifeno, y otros metabolitos tienen casi las mismas propiedades antiestrogénicas que el compuesto original. El tamoxifeno y sus metabolitos se acumulan en el hígado, pulmón, cerebro, páncreas, piel y huesos. Debido a su pronunciada circulación enterohepática, el tamoxifeno se acumula en sangre cuando los tratamientos son prolongados. El estado estable se alcanza después de 4 semana para dosis de 20-40 mg/día.

Eliminación

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.

Niños y adolescentes

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

Los estudios de toxicidad crónica se realizaron en ratas y ratones por períodos de tiempo superiores a los 15 meses. Los animales mostraron cambios histopatológicos, principalmente de los órganos reproductores, que pueden ser explicados por las propiedades farmacológicas de tamoxifeno y que, generalmente, fueron reversibles. Además, se ha observado la aparición de cataratas.

Diferentes estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que tamoxifeno tiene cierto potencial genotóxico después de activación hepática. En una serie de estudios mutagénicos “*in vitro*” e “*in vivo*”, tamoxifeno no fue mutagénico. En estudios de larga duración, se ha observado la aparición de tumores hepáticos en ratas y tumores gonadales en ratones. La relevancia clínica de esos hallazgos no ha sido establecida.

Los datos en animales e informes clínicos sugieren la existencia de un mayor riesgo de aparición de tumores endometriales.

Basado en la actividad antiestrogénica de la sustancia, el tamoxifeno inhibe, como se esperaba, la ovulación y el ciclo reproductivo en ratas hembras. Después de la interrupción del tamoxifeno, la fertilidad se recuperó en unas semanas. En las crías de ratas, cuyas madres fueron tratadas previamente con tamoxifeno, no hubo ningún efecto sobre el desarrollo o la función reproductiva.

A bajas concentraciones, tamoxifeno evita la implantación del óvulo y a dosis superiores a 2 mg/kg/día induce abortos. Estudios de embriotoxicidad en distintas especies animales no han puesto en evidencia ningún efecto teratógeno. En conejos se han encontrado efectos letales sobre los embriones, con dosis de 0.5 mg/kg/día y superiores.

La exposición intraútero de tamoxifeno durante el desarrollo fetal de ratones y el tratamiento de ratas y ratones recién nacidos, produce un daño de los órganos reproductores femeninos, que es detectable cuando los animales alcanzan la edad adulta.

Después del tratamiento a largo plazo, con dosis de 0.05 mg/kg/día, las hembras adultas también muestran cambios involutivos de sus órganos reproductores. En ratas macho, se ha descrito una reducción del peso testicular y de la espermatogénesis, tanto en el tratamiento a corto como a largo plazo, debido a la inhibición de la secreción de gonadotropinas en la glándula pituitaria.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Celulosa monocristalina
Povidona K-30
Croscarmelosa de sodio
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de OPA-ALU-PVC/Alu

Tamoxifeno Tillomed 10 mg se presentan en envases de 30 y 100 comprimidos.

Tamoxifeno Tillomed 20 mg se presentan en envases de 20, 30, 60 y 100 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

Laboratorios Tillomed Spain, S.L.U
C/ Cardenal Marcelo Spínola 8, planta 1ª puerta F
28016 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Enero 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2019

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) www.aemps.gob.es