

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

| | |
|--|--|
| Nombre del producto: | TAMOXIFENO (N/A) |
| Forma farmacéutica: | Tableta revestida |
| Fortaleza: | 20 mg |
| Presentación: | Estuche por 3 blísteres de PVC/AL con 10 tabletas revestidas cada uno. |
| Titular del Registro Sanitario, ciudad, país: | FLAGSHIP BIOTECH INTERNATIONAL PVT. LTD, Maharashtra, India. |
| Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es): | GLOBELA PHARMA PVT. LTD., Gujarat, India. Producto terminado. |
| Número de Registro Sanitario: | M-24-002-L02 |
| Fecha de Inscripción: | 18 de enero de 2024. |
| Composición: | |
| Cada tableta revestida contiene: | |
| Tamoxifeno (eq. a 30,40 mg de citrato de tamoxifeno) | 20,0 mg |
| Lactosa anhidra | 105,0 mg |
| Plazo de validez: | 36 meses |
| Condiciones de almacenamiento: | Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz. |
| Indicaciones terapéuticas: | |
| Tamoxifeno se indica para: | |
| Cáncer de mama. El tratamiento de infertilidad anovulatoria. Prevención primaria de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo a moderado. Las mujeres menores de 30 años se excluyen de los estudios de prevención primaria ya que se desconoce la eficacia y seguridad del tratamiento de tamoxifeno en estas mujeres jóvenes. | |
| Contraindicaciones: | |
| Contraindicaciones generales (todas las indicaciones): | |
| El tamoxifeno no debe usarse en lo siguiente: Embarazo. Las pacientes premenopáusicas deben examinarse cuidadosamente y excluirse de la posibilidad de embarazo antes del tratamiento para cualquiera de sus indicaciones. | |
| Hipersensibilidad a la sustancia activa y a cualquiera de los excipientes en este producto. Tratamiento concomitante con anastrozol. | |
| Tratamiento para infertilidad: No debe usarse en: Pacientes con una historia personal o familiar de eventos tromboembólicos venosos idiopáticos o un defecto genético conocido. | |

Prevención primaria de cáncer de mama: No debe usarse tamoxifeno en: Mujeres con una historia de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. Mujeres que requieren tratamiento concomitante con anticoagulante tipo cumarina.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Las advertencias y precauciones para su uso difieren dependiendo de la indicación que será tratada. Las advertencias y precauciones específicas para la prevención primaria del cáncer de mama pueden encontrarse al final de esta sección.

Se han reportado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs), asociadas al tratamiento con tamoxifeno, incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales. 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 y considerar un tratamiento alternativo (según corresponda). Si la paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o NET con el uso de tamoxifeno, no se debe reiniciar el tratamiento en ningún momento.

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

La menstruación se suprime en una proporción de mujeres premenopáusicas que reciben tamoxifeno para el tratamiento de cáncer de mama.

Se ha comunicado una mayor incidencia de cambios del endometrio, incluyendo hiperplasia, pólipos, cáncer y sarcoma uterino (principalmente tumores Mülllerianos mixtos malignos) en asociación con tamoxifeno. Se desconoce el mecanismo fundamental, pero puede estar relacionado al similar efecto estrógeno del tamoxifeno.

Hay muchos factores que pueden influir en el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio con la mayoría de factores de riesgo de afectación de los niveles de estrógenos, por lo tanto, el tratamiento de tamoxifeno puede incrementar la incidencia de cáncer de endometrio. Además, otros factores de riesgo incluyen obesidad, nuliparidad, diabetes mellitus, síndrome de ovario poliquístico-estrógeno, solo HRT. Hay también un riesgo general para cáncer de endometrio con el incremento de la edad. Cualquier paciente a la que se esté administrando o que previamente se le haya administrado tamoxifeno y que comunique síntomas ginecológicos anormales, especialmente hemorragia vaginal, o quien presente irregularidades menstruales, flujos vaginales y síntomas como dolor o presión pélvicos, deberá ser investigada rápidamente.

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

Tromboembolismo venoso (TEV): Se ha demostrado el aumento del riesgo de 2 a 3 veces para TEV en mujeres saludables tratadas con tamoxifeno. *En pacientes con cáncer de mama, los prescriptores deberán obtener las historias cuidadosas con respecto a valorar los antecedentes personales y familiares de TEV. Si es sugestivo de un riesgo protrombótico, las pacientes deberán ser examinadas para factores trombofílicos. Las que tienen test positivo deberán ser aconsejadas acerca de su riesgo tromboembólico. La decisión del uso de tamoxifeno en estas pacientes debe estar basado en el riesgo general. En las pacientes seleccionadas, el uso de tamoxifeno con tratamiento anticoagulante profiláctico puede estar justificado. *El riesgo de TEV se incrementa aún más por obesidad severa, incremento de la edad y todos los demás factores de riesgo para TEV. Deben considerarse los riesgos y

beneficios cuidadosamente en todos las pacientes antes del tratamiento con este medicamento.

En pacientes con cáncer de mama, se incrementan también los riesgos por la quimioterapia concomitante. La profilaxis por largo tiempo con anticoagulante debe estar justificada para algunos pacientes con cáncer de mama quienes tienen múltiples factores de riesgos para TEV.* Cirugía e inmovilidad: Para pacientes a ser tratadas por infertilidad, el tamoxifeno deberá suspenderse 6 semanas antes de la cirugía o inmovilidad por largo tiempo (cuando sea posible) y reiniciarse sólo cuando la paciente pueda recuperar completamente la movilidad. Para pacientes con cáncer de mama, el tratamiento con tamoxifeno solo debe interrumpirse si el riesgo de trombosis inducida por el tamoxifeno sobrepasa claramente los riesgos asociados con la interrupción. Todos las pacientes deben recibir medidas profilácticas apropiadas para trombosis y debe incluir medias de compresión graduada para el período de hospitalización, ambulación temprana, si es posible, y tratamiento anticoagulante.* Si cualquier paciente presenta TEV, el tamoxifeno deberá suspenderse inmediatamente y deben iniciarse las medidas antitrombosis apropiadas. En pacientes que serán tratadas por infertilidad, el tamoxifeno no deberá reiniciarse a menos que haya una explicación alternativa convincente para sus eventos trombóticos. En pacientes que reciben tamoxifeno por cáncer de mama, la decisión de reiniciar el tamoxifeno debe hacerse con respecto al riesgo general del paciente. En las pacientes seleccionadas, el uso continuado de tamoxifeno con tratamiento anticoagulante profiláctico puede estar justificado. * Todos las pacientes deberán advertirse de contactar a sus doctores inmediatamente si toman conciencia de cualquier síntoma de TEV.

En microcirugía de reconstrucción de mama demorada, el tamoxifeno puede aumentar el riesgo de colgajos por complicaciones microvasculares.

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 período 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 están acordes con las propiedades farmacodinámicas de Tamoxifeno, no se ha establecido una relación causal.

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. 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.

El Tamoxifeno contiene lactosa. Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción galactosa-glucosa no deben tomar este medicamento.

Se ha reportado memoria de radiación muy raramente en pacientes con tamoxifeno que recibieron radioterapia anteriormente. La reacción es usualmente reversible en retirada temporal de la terapia y al reinstaurarla puede resultar en una reacción más suave. El tratamiento con Tamoxifeno se discontinuó en la mayoría de los casos.

Precauciones adicionales relacionadas a la reducción primaria del riesgo de cáncer de mama:

El tratamiento con Tamoxifeno para esta indicación se ha asociado extrañamente con reacciones adversas serias tales como embolia pulmonar y cáncer uterino (ambos adenocarcinoma de endometrio y sarcoma uterino). En estudios de comparación de tamoxifeno a placebo para la reducción de la incidencia de cáncer de mama en mujeres al riesgo incrementado de cáncer de mama, el uso de tamoxifeno se asoció con un aumento

de riesgo de reacciones adversas serias y en ocasiones fatales, que incluyen cáncer de endometrio (aproximadamente 4 casos de 1000 después de 5 años de uso) y eventos tromboembólicos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Pueden ocurrir también reacciones adversas menos serias, tales como sofocos, flujo vaginal, irregularidades menstruales y condiciones ginecológicas. También aumentaron las condiciones no ginecológicas, tales como cataratas. Si se considera que los beneficios del tratamiento sobrepesan a los riesgos, depende de la edad de la mujer, historia de salud y nivel de riesgo de cáncer de mama.

En primer lugar, hay incertidumbre en los estudios de prevención, debido al limitado número de pacientes con una mutación BRCA, sobre el beneficio absoluto en esos pacientes tratados con tamoxifeno para la prevención primaria de cáncer de mama.

También se encontró que ocurrieron más frecuentemente condiciones ginecológicas benignas (incluyendo pólipos en el endometrio, endometriosis y ovario quístico), y procedimientos ginecológicos (incluyendo histeroscopia, dilatación y legrado e hysterectomía) con el uso de tamoxifeno.

Cualquier mujer a la que se esté administrando o que anteriormente se le haya administrado tamoxifeno, que comunique síntomas ginecológicos anormales, especialmente hemorragia vaginal no menstrual, deberá ser investigada rápidamente.

Los riesgos del tratamiento con Tamoxifeno son generalmente más lentos en mujeres jóvenes que en mujeres maduras. En estudios de prevención primaria, en contraste, en las mujeres de 50 años o más y en mujeres menores de 50 años no aumenta el riesgo de cáncer de endometrio o embolismo pulmonar y el riesgo incrementado en trombosis venosa profunda fue pequeña y restringida al período de tratamiento.

Cuando se considera para reducción primaria del riesgo de cáncer de mama, el tamoxifeno está contraindicado en mujeres que requieren tratamiento concomitante con anticoagulante tipo cumarina y en mujeres con una historia de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. En mujeres que hayan tenido una historia de eventos tromboembólicos, pero que tienen incrementado el riesgo de eventos tromboembólicos, deben considerarse cuidadosamente los beneficios y riesgos del tamoxifeno para la reducción primaria del cáncer de mama.

Los factores de riesgos para eventos tromboembólicos incluyen fumar, inmovilidad y una historia familiar de trombosis venosa; un factor de riesgo adicional es el uso concomitante de anticonceptivo oral o terapia de reemplazo hormonal, el cual no se recomienda en mujeres tomando tamoxifeno.

En las mujeres que reciben tamoxifeno para reducción primaria del riesgo de cáncer de mama, el tamoxifeno deberá suspenderse 6 semanas antes de la cirugía para reducir el riesgo de eventos tromboembólicos. Debe considerarse también la interrupción del tamoxifeno durante períodos de inmovilidad.

El uso de Tamoxifeno para la reducción primaria del riesgo de cáncer de mama se ha asociado con la densidad ósea reducida en mujeres premenopáusicas, no se conoce si esto puede incrementar el riesgo de fracturas. Por esta razón, las mujeres premenopáusicas que toman este medicamento deben ser advertidas acerca de medidas para mantener la salud ósea.

Advertencias para excipientes: Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa total o malabsorción galactosa-glucosa no deben tomar este medicamento.

Efectos indeseables:

Las siguientes definiciones aplican a la incidencia de reacciones adversas:

Las frecuencias se definen como:

Muy común: $\geq 1/10$

Común: De $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco común: De $\geq 1/1000$ a $> 1/100$

Rara: De $\geq 1/10\ 000$ a $> 1/1\ 000$

Muy rara: $< 1/10\ 000$

No conocido: No puede estimarse de los datos disponibles.

A menos que se especifique, las siguientes categorías de frecuencia se calcularon del número de eventos adversos reportados en un largo estudio fase III conducido en 9366 pacientes mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama operable tratado por 5 años y al menos se especifica, no se tuvo en cuenta la frecuencia dentro del grupo de tratamiento comparativo o si el investigador se considera relacionado al estudio de esta medicación. Los estudios de seguridad encontrados para la prevención del cáncer de mama parecen consistentes en general con el perfil de seguridad establecido de tamoxifeno.

Las reacciones adversas son las siguientes:

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (Incluye quistes y pólipos): Común: Fibrosis uterina, Poco común: Cáncer de endometrio, Rara: Sarcoma uterino (principalmente tumores Mullerianos mixtos malignos)^a y Brote de Tumor ^a.

Trastornos de la sangre y sistema linfático:

Común: Anemia; Poco común: Trombocitopenia y leucopenia; Rara: Neutropenia y agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmune:

Común: Reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos de la nutrición y el metabolismo:

Muy común: Retención de líquidos; Poco común: Hipercalcemia en pacientes con metástasis a los huesos.

Trastornos del sistema nervioso:

Común: Eventos cerebrovasculares isquémicos, dolor de cabeza, mareo, trastornos sensoriales (incluyendo parestesia y trastorno del gusto); Rara: Neuritis óptica.

Trastornos oculares:

Común: Cataratas y Retinopatía; Poco común: Trastornos visuales; Raro: Cambios corneales y Neuropatía óptica^a.

Trastornos vasculares:

Muy común: Sofocos. Común: Eventos tromboembólicos (incluyendo trombosis venosa profunda, trombosis microvascular y embolismo pulmonar).

Trastornos torácicos, respiratorios y del mediastino:

Poco común: Enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos gastrointestinales:

Muy común: Náusea; Común: Vómitos, diarreas y constipación; Poco común: Pancreatitis.

Trastornos hepato biliares:

Común: Cambios en las enzimas hepáticas e Hígado graso; Poco común: Cirrosis hepática; Rara: Hepatitis^a, Colestasis^a, Insuficiencia hepática^a, lesión hepatocelular^a y necrosis hepática^a.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos:

Muy común: Rash cutáneo; Común: Alopecia; Rara: Necrólisis epidérmica tóxica^a; Muy rara: Angioedema^a, Síndrome de Steven-Johnson^a, Vasculitis cutánea^a, Penfigoide ampoloso^a y Eritema multiforme^a; Muy rara: Lupus eritematoso cutáneo^b; No conocido: Exacerbación de angioedema hereditario.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Común: calambres en las piernas y mialgia.

Trastornos de las mamas y sistema reproductivo:

Muy común: Sangramiento vaginal y flujo vaginal; Común: Prurito vulvar y cambios en el endometrio (incluyendo hiperplasia y pólipos); Rara: Endometriosis^a, Ovarios quísticos inflamados^a y Pólipos vaginales.

Trastornos genéticos, congénitos y familiares:

Porfiria cutánea tarda^b.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Muy común: Fatiga.

Investigaciones:

Común: Triglicéridos altos.

Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimiento:

Muy rara: Memoria de radiación^b.

^aEsta reacción adversa no se reportó en el grupo de tamoxifeno (n= 3 094) del estudio anterior, sin embargo, fue reportada en otros estudios o por otras fuentes. La frecuencia se calculó usando el límite superior del 95 % del intervalo de confianza para el punto estimado (basado en $3/X$, donde X representa el tamaño de muestra total, 3094). Esto se calculó como $3/3094$, la cual clasifica en la frecuencia de rara. ^b: El evento no se observó en otro estudio clínico mayor. La frecuencia se calculó usando el límite superior del 95 % del intervalo de confianza para el punto estimado (basado en $3/X$, donde X representa el tamaño de muestra total, 13 357 pacientes en el estudio clínico mayor). Esto se calculó como $3/13 357$, la cual clasifica en la frecuencia de muy rara.

Los efectos adversos pueden clasificarse por su acción farmacológica (sofocos, sangramiento vaginal, flujo vaginal, prurito vulvar y brote de tumor) o como reacciones adversas más generales (intolerancia gastrointestinal, dolor de cabeza, mareo y ocasionalmente retención de líquidos y alopecia).

Cuando las reacciones adversas son graves, puede ser posible controlarlas por una simple reducción de la dosis (no menos que 20 mg/día) sin pérdida del control de la enfermedad. Si las reacciones adversas no responden a esta medida, puede ser necesaria la interrupción del tratamiento.

Se han reportado reacciones adversas cutáneas graves, (incluido eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis cutánea y Penfigoide ampoloso) y comúnmente reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema.

No comúnmente, pacientes con metástasis a los huesos tiene hipercalcemia desarrollada al inicio del tratamiento.

Los casos de trastornos visuales, incluyendo reportes raros de cambios en la córnea y reportes comunes de retinopatía se han descrito en pacientes recibiendo tratamiento con tamoxifeno. Se han reportado cataratas comúnmente en asociación con la administración de tamoxifeno.

Han sido reportados comúnmente casos de neuropatía óptica y neuritis óptica en pacientes recibiendo tratamiento con tamoxifeno y en un número pequeño de casos, ha ocurrido ceguera.

Se ha reportado trastornos sensoriales (incluyendo parestesia y trastorno del gusto) comúnmente en pacientes recibiendo tamoxifeno.

Se han reportado fibrosis uterina, endometriosis y otros cambios en el endometrio, incluyendo hiperplasia y pólipos.

Se han reportado caídas en el conteo de plaquetas, usualmente de 80 000 a 90 000 por mm³, pero ocasionalmente más baja en pacientes tomando tamoxifeno para cáncer de mama. Se ha observado leucopenia después de la administración de tamoxifeno, en ocasiones en asociación con anemia, y/o trombocitopenia. En raras ocasiones se ha reportado neutropenia, la cual puede ser severa y muy raramente se han reportado casos de agranulocitosis.

Hay evidencia de eventos cerebrovasculares isquémicos y eventos tromboembólicos, incluyendo trombosis venosa profunda, trombosis microvascular y embolismo pulmonar, ocurriendo comúnmente durante el tratamiento con tamoxifeno. Cuando se emplea tamoxifeno en combinación con agentes citotóxicos existe un mayor riesgo de aparición de efectos adversos tromboembólicos.

Han reportado calambres en las piernas y mialgia comúnmente en pacientes tomando tamoxifeno.

Poco comúnmente han sido reportados casos de Enfermedad pulmonar intersticial.

Ha sido asociado el tamoxifeno con cambios en las enzimas hepáticas y con un espectro de más anomalías del hígado, las cuales en algunos casos fueron fatales, incluyendo hígado graso, colestasis y hepatitis, insuficiencia hepática, cirrosis y lesión hepatocelular (incluyendo necrosis hepática).

Comúnmente, elevación de los niveles de triglicéridos, en algunos casos con pancreatitis, puede asociarse al uso de tamoxifeno.

Se han observado raramente, ovarios quísticos inflamados en mujeres que reciben el tratamiento.

Pólipos vaginales, se han observado raramente en mujeres que reciben tamoxifeno.

Lupus eritematoso cutáneo se ha observado muy raramente.

Porfiria cutánea tarda se ha reportado muy raramente en pacientes tomando tamoxifeno.

Fatiga se ha reportado muy comúnmente.

Memoria de radiación se ha observado muy raramente en pacientes recibiendo tamoxifeno.

Poco comúnmente se han reportado incidencias de Cáncer de endometrio y en raras instancias Sarcoma uterino (principalmente tumores Mullerianos mixtos malignos).

Posología y modo de administración:

Vía de administración: Oral.

Posología:

Cáncer de mama: Adultos: La dosis diaria recomendada normalmente es de 20 mg. No hay beneficio adicional con el uso de altas dosis en términos de retardar la recurrencia o mejorar la supervivencia. Las evidencias sustantivas soportan el uso del tratamiento con 30 a 40 mg por día no está disponible, a pesar de que estas dosis se han usado en algunos pacientes con la enfermedad avanzada.

Adultos mayores: Se han usado regímenes de dosificación similar en pacientes geriátricos con cáncer de mama y en algunos de ellos se ha utilizado como único tratamiento.

Infertilidad anovulatoria: Antes de comenzar cualquier curso de tratamiento, ya sea inicial o subsiguiente, debe excluirse la posibilidad de embarazo. En mujeres que menstrúan regularmente, pero con ciclos anovulares, el curso inicial de tratamiento consiste en 20 mg diariamente en el segundo, tercero, cuarto y quinto días del ciclo menstrual. Si no son satisfactorios los registros de temperatura basal o hay poco moco cervical preovulatorio, eso indica que ese curso inicial de tratamiento ha sido infructuoso, los cursos más adelante pueden darse durante los períodos menstruales subsiguientes, incrementando la dosis a 40 mg y luego a 80 mg diariamente.

En las mujeres que no menstrúan regularmente, el curso inicial puede comenzarse cualquier día. Si no se demuestran signos de ovulación, puede iniciarse un curso de tratamiento 45 días más tarde, con la dosis incrementada a la dosis anterior. Si una paciente responde con menstruación, entonces el segundo curso de tratamiento se inicia el segundo día del ciclo.

Prevención primaria de cáncer de mama: El tratamiento de tamoxifeno para la prevención primaria de cáncer de mama solo será iniciado por un oncólogo experimentado en la prescripción de esta indicación y como parte de un acuerdo compartido de la ruta de tratamiento, con la apropiada identificación del paciente, manejo y seguimiento.

La dosis recomendada es de 20 mg diariamente por 5 años en estas mujeres con moderado o alto riesgo. Hay datos suficientes que soportan una dosis alta o períodos largos para el uso.

Antes de comenzar el tratamiento, es esencial una valoración de los beneficios y riesgos potenciales, incluyendo el cálculo de riesgo del paciente de desarrollar cáncer de mama de acuerdo a las directivas locales y herramientas de valoración de los riesgos. Se dispone de algoritmos validados que calculan el riesgo de cáncer de mama basados en características como la edad, historia familiar, factores genéticos, factores reproductivos e historia de la enfermedad mamaria.

El uso de tamoxifeno debe ser una parte de un programa incluyendo vigilancia mamaria adaptada a la mujer individual, tomando en cuenta su riesgo de cáncer de mama.

Población pediátrica: Tamoxifeno no se recomienda en niños, ya que no se ha establecido todavía su seguridad y eficacia.

Interacción con otros productos medicinales 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.

Cuando se emplea tamoxifeno en combinación con agentes citotóxicos existe un mayor riesgo de aparición de efectos adversos tromboembólicos. Debido a este incremento en el riesgo de TEV, la profilaxis a la trombosis debe considerarse en estos pacientes para el período con quimioterapia concomitante.

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.

Como el tamoxifeno es metabolizado por las enzimas CYP3A4, se requiere cuidado cuando se administran con medicamentos tales rifampicina, mostrando una reducción en los niveles plasmáticos de tamoxifeno. Se desconoce la relevancia clínica de esta reducción.

En publicaciones científicas se han descrito interacciones farmacocinéticas con inhibidores del CYP2D6, mostrando una reducción del 65 al 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.

Prevención primaria de cáncer de mama: En mujeres que reciben tamoxifeno para la prevención primaria de cáncer de mama, está contraindicado el uso con anticoagulantes tipo cumarina.

Hay algunas evidencias de que el tratamiento con hormonas de reemplazo puede reducir la efectividad del tamoxifeno y no se recomienda el uso concomitante de tamoxifeno y anticonceptivos orales. Por consiguiente, no se recomienda el uso de terapia de hormona de reemplazo o anticonceptivos orales hormonales para manejar las reacciones adversas del tamoxifeno.

Uso en Embarazo y lactancia:

Mujeres en edad fértil:

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 premenopáusicas serán examinadas cuidadosamente antes de comenzar el tratamiento, para excluir la posibilidad de embarazo. Igualmente, se deberá informarlas 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.

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.

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.

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.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

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.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L02BA01

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores; L02: Terapia endocrina; L02B: Antagonistas de hormonas y agentes relacionados; A02BA: Antiestrógenos.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

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, actúa principalmente como un anti-estrógeno, previniendo la unión del estrógeno al receptor estrogénico.

En la situación clínica, se reconoce que tamoxifeno produce reducciones, del orden del 10 al 20 %, en los niveles de colesterol sanguíneo total y en las lipoproteínas de baja densidad en mujeres post-menopáusicas. No afecta adversamente la densidad mineral ósea.

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 período de hasta 12 meses. Entre las pacientes que notificaron hemorragia vaginal durante el período previo al estudio, el 62 % (13 de 21 pacientes) comunicaron ausencia de dicha hemorragia durante un período 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. 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.

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.

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 posmenopáusicas.

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

Después de la administración oral, tamoxifeno se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones séricas máximas dentro de 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. 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.

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 período 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).

El tamoxifeno se metaboliza principalmente a través de la vía CYP3A4 a N-desmetiltamoxifeno, 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.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 18 de enero de 2024.