

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes: cada comprimido contiene 0,42 mg de sodio (como carboximetilalmidón sódico de patata (10 mg).

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

Excipientes: cada comprimido contiene 0,84 mg de sodio (como carboximetilalmidón sódico de patata).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimidos.

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

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

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tamoxifeno está indicado en el tratamiento del 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 ó 20 mg dos veces al día, ó 20 mg una vez al día. Se recomienda administrar el tratamiento durante al menos 5 años. No obstante, la duración óptima de la terapia con tamoxifeno 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).

Método 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.

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.

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).

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).

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 aromatasas 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 la literatura se ha descrito la interacción farmacocinética con los inhibidores de CYP2D6, mostrando una disminución en los niveles plasmáticos del metabolito activo de tamoxifeno 4-hidroxi-N-desmetiltamoxifeno (endoxifeno). Se desconoce su relevancia en la práctica clínica.

4.6. 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:

No se conoce si tamoxifeno es excretado en leche humana y, por tanto, el fármaco no se recomienda a mujeres durante la lactancia. La decisión de suspender la lactancia o la terapia con tamoxifeno debe ser tomada, teniendo en cuenta la importancia del fármaco 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 presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Frecuencias	Sistema corporal	Reacciones adversas
Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Trastornos cardíacos y vasculares	- Sofocos
Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	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 ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	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 ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Trastornos oculares	- Cambios en la córnea - Neuropatía óptica* - Neuritis óptica*
	Trastornos del aparato reproductor y mama	- Sarcoma uterino (principalmente tumores Mülllerianos mixtos malignos) - Endometriosis - Quistes ováricos
	Trastornos gastrointestinales	- Pancreatitis
	Trastornos hepatobiliares	- Hígado graso - Colestasis - Hepatitis
	Exploraciones complementarias	- Hipercalcemia (sin incluir síntomas relacionados con el tumor)
Muy raras ($< 1/10.000$)	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	- Neumonía intersticial
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	- Eritema multiforme - Síndrome de Stevens-Johnson - Penfigoide bulloso

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

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.

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. 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, carboximetilamidón sódico de patata (tipo A), povidona, estearato de magnesio y 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

Blister de PVC/Aluminio.

tamoxifeno cinfa 10 mg se presenta en estuches que contienen 30 ó 100 comprimidos.

tamoxifeno cinfa 20 mg se presenta en estuches que contienen 30 ó 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.
Olaz-Chipi, 10. Polígono Areta.
31620 HUARTE-PAMPLONA (Navarra) España.

8. NÚMEROS 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

Febrero de 2011