



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

TAMOXIFENO CITRATO

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antiestrógenos.
Código ATC: L02BA01

3.1. Farmacodinamia

Tamoxifeno citrato es un compuesto 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 antiestrógeno, 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 postmenopáusicas. Adicionalmente, se ha comunicado que tamoxifeno mantiene la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas.

El polimorfismo del CYP2D6 puede asociarse con la variabilidad en la respuesta clínica a 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 de tamoxifeno en el tratamiento del cáncer de mama.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Los estudios disponibles se han llevado a cabo principalmente en mujeres postmenopáusicas.

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. 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.

3.2. Farmacocinética

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, demetilación 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.

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 pacientes que carecen del enzima CYP2D6 las concentraciones de endoxifeno son aproximadamente un 75% menor que en pacientes con niveles normales de actividad del CYP2D6. La administración de inhibidores potentes del CYP2D6 reduce los niveles circulantes de endoxifeno en un grado similar.

En un ensayo clínico en niñas de 2 a 10 años de edad que presentaban Síndrome de McCune Albright (MAS) y a las que se estaba administrando 20 mg de tamoxifeno una vez al día durante un periodo de hasta 12 meses, se produjo una disminución en el aclaramiento dependiente de la edad y un incremento en la





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

exposición (AUC) en comparación con las mujeres adultas (con valores de hasta un 50% superiores en las pacientes más jóvenes).

3.3. Información preclínica 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.

4. INDICACIONES

Tratamiento del cáncer de mama recurrente o metastásico en pacientes que desarrollan dicha patología en la menopausia y que no puedan ser tratadas con radioterapia y/o cirugía.

Tratamiento quimiopreventivo del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos:

10 o 20 mg cada 12 horas o 20 mg una vez al día.

20 mg una vez al día o 20 mg cada 12 horas.

5.2. Dosis máxima:

40 mg/día.

5.3. Modo de empleo o forma de administración

La dosis varía de 20 mg a 40 mg por 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.

5.4. Poblaciones especiales

Mayores de 65 años

En el tratamiento se incluyen pacientes mayores de 65 años.

Población pediátrica

Tamoxifeno no está indicado para el tratamiento en niños, ya que no se ha establecido su seguridad ni eficacia.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos congénitos, familiares y genéticos

Muy raras: Porfiria cutánea tardía.

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Frecuentes: Anemia.

Poco frecuentes: Trombocitopenia, leucopenia.

Raras: Neutropenia, agranulocitosis.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas.

Frecuentes: Vómitos, diarrea, estreñimiento.

Poco frecuentes: Pancreatitis.

Trastornos hepato biliares

Frecuentes: Cambios en los enzimas hepáticos, hígado graso.

Poco frecuentes: Cirrosis hepática, en algunos casos fatal.

Raras: Hepatitis, colestasis, fallo hepático, daño hepatocelular, necrosis hepática.

En algunos casos fueron fatales

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Retención de líquidos.

Poco frecuentes: Hipercalcemia (en pacientes con metástasis óseas).

Trastornos cardiovasculares

Muy frecuentes: Sofocos.

Frecuentes: Reacciones tromboembólicas (incluyendo trombosis venosa profunda, trombosis microvascular, y embolismo pulmonar).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Accidentes cerebrovasculares isquémicos, cefalea, aturdimiento, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y disgeusia).

Raras: Neuritis óptica (en un reducido número de casos se produjo pérdida de la visión).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Neumonitis intersticial.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Calambre muscular en extremidades inferiores, mialgia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Erupción cutánea.

Frecuentes: Alopecia.

Poco frecuentes:

Raras: Angioedema, Síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis cutánea, penfigoide bulloso, eritema multiforme.

Muy raras: Lupus eritematoso cutáneo.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Reacción de hipersensibilidad.

Trastornos oculares

Frecuentes: Cataratas, retinopatías.

Poco frecuentes: Alteraciones visuales.

Raras: Cambios en la córnea, neuropatía óptica (un reducido número de casos ha presentado pérdida de la visión).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: Hemorragia vaginal, flujo vaginal.

Frecuentes: Fibromas uterinos, prurito vulvar, cambios endometriales (incluyendo hiperplasia y pólipos).

Raras: Endometriosis, inflamación quística del ovario, pólipos vaginales.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fatiga.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)

Poco frecuentes: Cáncer de endometrio.

Raras: Sarcoma uterino (principalmente tumores Müllermanos mixtos malignos), síntomas relacionados con el tumor.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Elevación de triglicéridos séricos.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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.

Al administrar tamoxifeno en combinación con agentes citotóxicos existe un mayor riesgo de aparición de efectos adversos tromboembólicos.

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 del CYP3A4, rifampicina, mostrando una reducción en los niveles plasmáticos de tamoxifeno. Se desconoce su relevancia en la práctica clínica.

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, endoxifeno. En algunos estudios se ha notificado la reducción de la eficacia de 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.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

El tamoxifeno puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.





8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

El médico tratante debe evaluar si la paciente se encuentra incluida en el grupo de alto riesgo, el cual está definido como sigue:

- Edad de 60 o más años.
- Historia familiar de cáncer de mama al menos de dos (02) familiares en línea recta.
- Historia personal, presencia de hiperplasia atípica en una biopsia de mama o historia de carcinoma lobular in situ.
- Haber tenido el primer hijo a los 30 años o más e inicio de la menstruación a los 11 años o menos.
- Edades comprendidas entre 35 y 59 años con un riesgo predictivo de 5 años de cáncer de mama al menos 1,66%.

Durante el tratamiento a largo plazo con tamoxifeno se ha observado un aumento de la incidencia de accidentes cerebrovasculares, embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda.

Antes y después del tratamiento con tamoxifeno deben realizarse evaluaciones periódicas del área ginecológica con la finalidad de descartar cáncer de endometrio.

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.

8.2. Embarazo

Existen informes sobre abortos espontáneos, defectos de nacimiento y muertes fetales, después de administrar tamoxifeno a mujeres, 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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 cervix.

Únicamente un reducido número de mujeres embarazadas ha sido expuesto a tamoxifeno, no comunicándose que tal exposición cause adenosis vaginal posterior o carcinoma de células claras de la vagina o cervix en mujeres jóvenes expuestas intraútero a tamoxifeno. Se 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 en un período de dos meses desde la suspensión del tratamiento.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Se desconoce 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 tratamiento para la madre.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Existencia o alto riesgo de cáncer del endometrio.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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.

10.2. Tratamiento

No existe antídoto específico y el tratamiento debe ser sintomático.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del Facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

