

Tamoxis® Tamoxifeno

Comprimidos

Vía de administración: VO

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene:

Tamoxis®	10 mg	20 mg	40 mg
Citrato de Tamoxifeno (eq. a 10, 20 y 40 mg de tamoxifeno base)	15,2 mg	30,4 mg	60,8 mg
Lactosa monohidrato	47,6 mg	66 mg	132,0 mg
Almidón glicolato sódico	20,8 mg	28,8 mg	57,6 mg
Celulosa microcristalina	8,4 mg	11,6 mg	23,2 mg
Croscarmelosa sódica (AC-DI-SOL)	1,7 mg	2,3 mg	4,6 mg
Methocel E-15	1 mg	1,5 mg	3,0 mg
Talco	2,3 mg	3,2 mg	6,4 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,7 mg	2,4 mg	4,8 mg
Estearato de Magnesio	1,3 mg	1,8 mg	3,6 mg

. Mujeres con carcinoma ductal *in situ* (CDIS) y con alto riesgo de cáncer de mama:

Se han reportado, asociados al uso de tamoxifeno, eventos serios en algunas situaciones con compromiso vital, como cáncer de útero, accidentes cerebro vasculares y embolismo de pulmón. La incidencia de estos eventos fue estimada por el ensayo clínico NSABP-1.

. Ensayos clínicos - Reducción de la incidencia de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo:

Los procesos neoplásicos a nivel del útero (carcinoma de endometrio-tasa de incidencia 2,2/1.000 mujeres año para tamoxifeno vs. 0,71 para placebo y sarcoma de útero tasa de incidencia de 0,17/1.000 mujeres año para tamoxifeno vs. 0,4 para placebo). Accidentes cerebro vasculares: la tasa de incidencia fue de 1,43/1.000 mujeres año para tamoxifeno vs. 1 para placebo. Para tromboembolismo de pulmón (TEP) la tasa de incidencia fue de 0,75/1.000 mujeres año para tamoxifeno vs. 0,25 para placebo. Algunos de estos eventos, accidentes cerebro vasculares y cáncer de útero, fueron mortales.

Los agentes de salud deberían discutir los potenciales beneficios vs. los potenciales riesgos de estos eventos adversos serios en la mujeres con alto riesgo de cáncer de mama y en la mujeres con CDIS, tomando en consideración que el tamoxifeno puede disminuir el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiestrogénico no esteroide.

INDICACIONES

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama

Tamoxis® está indicado como terapia adyuvante en el cáncer de mama sin compromiso axilar, en mujeres, luego de mastectomía total o parcial, disección axilar e irradiación mamaria. No existen suficientes datos para predecir qué pacientes tienen mayor probabilidad de beneficiarse con el tratamiento y determinar si el tamoxifeno provee algún beneficio a pacientes con tumores menores a 1 cm.

Tamoxis® está indicado en el tratamiento del cáncer de mama con compromiso axilar en mujeres posmenopáusicas luego de mastectomía total o parcial, disección axilar e irradiación de la mama. Hay estudios que indican que los mayores beneficios se obtienen con 4 o más ganglios axilares.

Carcinoma ductal *in situ*

Tamoxis® está indicado en mujeres con CDIS, luego de la cirugía y radiación, para disminuir el riesgo de carcinoma invasor. La decisión sobre el tratamiento con tamoxifeno para disminuir la incidencia de cáncer de mama debería sustentarse en la evaluación individual sobre los posibles beneficios y riesgos de la terapia con tamoxifeno.

Los actuales datos sugieren que las pacientes con cáncer de mama deben ser tratadas durante cinco años con tamoxifeno.

Tratamiento del cáncer de mama metastásico

Tamoxis® está indicado en el cáncer de mama metastásico en hombres y mujeres. En mujeres premenopáusicas el tamoxifeno puede utilizarse como alternativa a la ooforectomía o la irradiación de los ovarios. Hay evidencias que indican que los pacientes con cáncer de mama y con receptor estrogénico positivo tienen mayor probabilidad de beneficiarse con tamoxifeno.

Disminución de la incidencia del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo

Tamoxis® está indicado para disminuir la incidencia de cáncer de mama en las mujeres con alto riesgo de padecer cáncer de mama. Este beneficio se demostró en un ensayo clínico - NSABP P-1 - el que fue diseñado para una duración de cinco años, y tuvo un seguimiento medio de 4,2 años. Sólo el 25% de las pacientes recibió tratamiento durante cinco años. No se conocen los efectos a largo plazo. En este ensayo, el tamoxifeno no produjo cambios en la mortalidad global, ni en la mortalidad por cáncer de mama.

Tamoxis® está indicado solamente en mujeres con alto riesgo. Esto fue definido como: mujeres de por lo menos 35 años de edad y con un riesgo de padecer cáncer de mama igual o mayor al 1,67% en los próximos cinco años, según el modelo de Gail.

Por ejemplo: Una mujer de 35 o más años y algunos de los siguientes factores:

- Un familiar de primer grado con antecedentes de cáncer de mama, 2 ó más biopsias de mama (sin evidencia de tumor), y antecedentes de una biopsia mamaria con hiperplasia atípica; o
- Al menos dos familiares en primer grado con antecedentes de cáncer de mama y una historia personal de por lo menos una biopsia; o
- CLIS (carcinoma lobulillar *in situ*)

No hay datos, hasta el momento, acerca del efecto del tamoxifeno en la incidencia del cáncer de mama en mujeres con mutaciones genéticas (BCRA1, BCRA2).

En el ensayo del NSABP P-1, el tratamiento con tamoxifeno disminuyó el riesgo de desarrollar cáncer de mama durante el tiempo de seguimiento, pero no lo eliminó.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica

El tamoxifeno es un agente antiestrogénico no esteroide que, en sistemas animales demostró una potente actividad. Se desconoce el mecanismo de acción exacto, sin embargo, éste estaría relacionado a sus efectos antiestrogénicos mediados

por la unión al receptor de estradiol en los órganos blanco, por ej. mama. Tamoxifeno inhibió la inducción, provocada por el dimetilbenzoantraceno (DMBA) de carcinoma de mama en ratas. Además, provocó, la regresión de casi todos los tumores inducidos por el DMBA. En modelos murinos, el tamoxifeno ejercería su efecto antitumoral por la unión con el receptor estrogénico. El tamoxifeno tiene débiles efectos estrogénicos, ejerciendo éstos sobre el endometrio, los huesos y el metabolismo lipídico.

El tamoxifeno puede inducir la ovulación en mujeres con ciclos anovulatorios, estimulando la liberación de la hormona hipotalámica liberadora de las gonadotropinas hipofisarias (Gn-RH). En varones oligospermicos, incrementa las concentraciones séricas de la hormona luteinizante (LH), la folículoestimulante (FSH), la testosterona y los estrógenos. El tamoxifeno y algunos de sus metabolitos (N-desmetiltamoxifeno y 4-hidroxitamoxifeno) son potentes inhibidores de oxidasas hepáticas de función mixta ligadas al citocromo P-450. Sin embargo, no se ha determinado el significado clínico de estos efectos.

Farmacocinética

Absorción y Distribución

Luego de una dosis oral de 20 mg de tamoxifeno, el pico de concentración plasmática fue de 40 ng/ml (rango = 35 a 45 ng/ml), el que ocurrió aproximadamente 5 horas después de la administración. La eliminación de éste siguió una curva bifásica con una vida media de eliminación terminal de 5 a 7 días. El pico de concentración plasmática del N-desmetiltamoxifeno fue de 15 ng/ml (rango = 10 a 20 ng/ml). La administración crónica de 10 mg en 2 tomas diarias, durante 3 meses dio como resultado una concentración plasmática en estado de meseta de 120 ng/ml (rango = 67 a 183 ng/ml) para el tamoxifeno y de 336 ng/ml (rango = 148 a 654 ng/ml) para el N-desmetiltamoxifeno. Cuando se analizaron los mismos parámetros, luego de la administración de 20 mg/día, durante 3 meses, la concentración plasmática del tamoxifeno fue de 122 ng/ml (rango = 71 a 183 ng/ml) y para el N-desmetiltamoxifeno fue de 353 ng/ml (rango = 152 - 706 ng/ml). Se alcanzó la fase de meseta a las 4 semanas para el tamoxifeno y a las 8 semanas para el N-desmetiltamoxifeno lo que sugiere que la vida media del metabolito fue de aproximadamente 14 días. En la fase de meseta, en estudio de cruzamiento entre tamoxifeno, 10 mg cada dos veces por día vs. 20 mg una vez por día, fue bioequivalente.

Metabolismo

Luego de la administración, el tamoxifeno fue extensamente metabolizado. El metabolito más importante fue el N-desmetiltamoxifeno. Este, tendría una actividad biológica similar al tamoxifeno. Como metabolito menor, se ha identificado el 4 hidroxitamoxifeno.

El tamoxifeno es sustrato del citocromo P-450 3A, 2C9 y 2D6 y es inhibidor de la glicoproteína P.

Excreción

Los estudios en mujeres que recibieron 20 mg de ¹⁴C tamoxifeno, demostraron que aproximadamente el 65% de la dosis administrada se excreta del organismo en un periodo superior a 2 semanas, siendo la vía fecal la más importante. Ésta, excreta principalmente los conjugados polares, la droga sin cambios y los metabolitos no conjugados, que fueron menos del 30% de la radioactividad fecal total.

Poblaciones especiales

No han sido determinados los efectos de la edad, género o raza en los parámetros farmacocinéticos del tamoxifeno. Tampoco, fueron estudiados los efectos de la disminución de la función hepática.

Población pediátrica

La farmacocinética del tamoxifeno y el N-desmetiltamoxifeno fueron determinadas en 27 pacientes pediátricas entre 2 a 10 años, incluidas en un estudio diseñado para evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética del tamoxifeno en el tratamiento del Síndrome de McCune-Albright. En esta población pediátrica, el pico de concentración plasmática en la fase de meseta (C_{ss, max}) y el área bajo la curva (promedio) fueron de 187 ng/ml y 4110 ng hr/ml, respectivamente. La C_{max} ocurrió, aproximadamente, luego de 8 horas de la dosis. El aclaramiento del tamoxifeno, ajustado por peso corporal, fue aproximadamente 2 a 3 veces mayor comparado con mujeres con cáncer de mama. En la cohorte de pacientes pediátricas de 2 a 6 años, el aclaramiento fue mayor, comparándose con la cohorte de 7 a 10,9 años.

La exposición al N-desmetiltamoxifeno fue comparable entre las pacientes adultas y pediátricas.

La seguridad y eficacia del tamoxifeno en niñas entre 2 a 10 años de edad con Síndrome de McCune-Albright y pubertad precoz no han sido estudiadas luego de un año de tratamiento. No han sido establecidos los efectos a largo plazo del tratamiento con tamoxifeno.

Población adulta

Se ha reportado en población adulta tratada con tamoxifeno un aumento en la incidencia de cáncer de útero, accidentes cerebro vasculares y embolismo pulmonar.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama

La dosis recomendada de **Tamoxis®** para pacientes con cáncer de mama, es de 20 a 40 mg. Las dosis mayores de 20 mg/día, se deberían dividir en dos tomas (mañana y tarde).

En 3 estudios de adyuvancia, 10 mg de tamoxifeno fueron administrados 2 veces (ECOG y NATO) ó 3 veces (Toronto) por día. En el ensayo clínico NSABP B-14 (adyuvancia), se incluyeron mujeres con ganglios negativos, administrándose un comprimido de 10 mg 2 veces por día, por lo menos durante 5 años. Los resultados del último ensayo, sugieren que los tratamientos por más de 5 años no reportan ningún beneficio adicional. En la revisión del EBCTCG de 1995, la disminución en la recurrencia y mortalidad fue mayor en estos estudios que utilizaron tamoxifeno cerca de 5 años, que en aquellos que utilizaron tamoxifeno durante menos tiempo. No hay datos que avalen el uso de dosis mayores de 20 mg/día.

Los datos actuales, surgidos desde ensayos clínicos, soportan la adyuvancia con tamoxifeno durante 5 años en mujeres con cáncer de mama.

Carcinoma ductal *in situ*

La dosis recomendada de **Tamoxis®** es de 20 mg/día durante 5 años.

Tratamiento del cáncer de mama metastásico

La dosis recomendada de **Tamoxis®** es de 20 mg/día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad.

Disminución de la incidencia de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo

La dosis recomendada de **Tamoxis®** es de 20 mg/día durante cinco años. No hay datos que soporten el uso de tamoxifeno durante más de cinco años.

CONTRAINDICACIONES

TAMOXIS® está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad a la droga ó a alguno de los componentes de la formulación.

En el caso de la reducción de la incidencia del cáncer de mama en las mujeres con alto riesgo o CDIS, **Tamoxis®**, está contraindicado en aquellas mujeres que requieran tratamiento concomitante con anticoagulantes de tipo cumarínico o en

mujeres con antecedente de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.

ADVERTENCIAS

Efectos en las pacientes con cáncer de mama metastásico

Se han reportado, como con otras terapias hormonales (estrógenos y andrógenos), cuadros de hipercalcemia. Esto ocurrió pocas semanas después del comienzo de la terapia con tamoxifeno, en pacientes con metástasis óseas. De presentarse este cuadro se deberán adoptar las medidas correspondientes. Eventualmente, se debería suspender el tratamiento con tamoxifeno.

Efectos sobre el cáncer de útero/endometrio

Se ha reportado un aumento del cáncer de útero con tamoxifeno. El mecanismo de desarrollo de esta patología es desconocido, pero puede estar relacionado con los efectos estrogénicos del tamoxifeno. La mayoría fueron casos de adenocarcinoma de endometrio. Sin embargo, se han descrito sarcomas uterinos (tumores mullerianos mixtos). El sarcoma de útero fue diagnosticado en un estudio avanzado (FIGO III/IV), con un pobre pronóstico y escasa supervivencia. Este, se reportó en forma más frecuente, en pacientes con tratamiento prolongado (> 2 años). Algunos de estos cánceres (adenocarcinoma de endometrio y sarcoma de útero) pueden ser fatales.

En el ensayo clínico NSABP P-1, las pacientes fueron aleatorizadas a recibir tamoxifeno o placebo. La rama que recibió tamoxifeno tuvo un aumento significativo de cáncer de endometrio vs. la rama placebo (33 casos vs. 14 casos) con un RR = 2,48; IC 95%: 1,27 - 4,92. Las 33 pacientes que recibieron tamoxifeno tuvieron cáncer de endometrio estadio I, 20 IA, 12 IB y 1 IC. En la rama placebo, se diagnosticaron 14 cánceres de endometrio, de estos 13 fueron estadio IA (8 IA y 5 IB) y uno fue estadio IV. Cinco mujeres en la rama de tamoxifeno y 1 en la rama de placebo, recibieron terapia radiante además de cirugía. El aumento de la incidencia fue observado en el grupo de mujeres de 50 o más años, a la aleatorización (26 casos de cáncer de endometrio invasivo en la rama de tamoxifeno, vs. 6 casos en el grupo de placebo, RR = 4,5; IC 95%: 1,78 - 13,16).

En mujeres ≤ 49 años de edad a la aleatorización se reportaron 7 casos de cáncer de endometrio invasivo en la rama de tamoxifeno, comparándose con 8 casos de las pacientes que fueron aleatorizadas a placebo (RR=0,94; IC 95%: 0,28 - 2,89).

Si se toma en cuenta la edad cuando las pacientes fueron aleatorizadas, se reportaron 4 casos de carcinoma de endometrio en pacientes ≤ 49 años (grupo tamoxifeno), vs. 2 pacientes en la rama placebo (RR=2,21; IC 95%: 0,4 - 12,0). Cuando se analizó, el grupo de pacientes de ≥ 50 años de edad al diagnóstico, se reportaron 29 casos de cáncer de endometrio (tamoxifeno), vs. 12 casos (placebo) (RR=2,5, IC 95%: 1,3 - 4,9). Los cocientes de riesgo fueron similares entre los dos grupos, aunque se reportó una menor cantidad de eventos en las mujeres más jóvenes. La mayoría de los cánceres de endometrio (29/33) fueron diagnosticados en las mujeres con síntomas, aunque 5 fueron asintomáticas. Este tumor se diagnóstico entre 1 a 61 meses (promedio 32 meses) de haber comenzado con el tratamiento.

Un reporte, con un mayor seguimiento –6,9 años– en una población de 8.306 pacientes, sin patología uterina en la aleatorización, comunicó una mayor incidencia de adenocarcinoma de endometrio y sarcoma de útero en la rama de tamoxifeno. Mientras se desarrolló el estudio en la fase ciega, se informaron 36 casos de adenocarcinoma de endometrio (estadio I) en la rama de tamoxifeno y 15 en el grupo placebo (14 estadio I y 1 estadio IV).

Durante el seguimiento, además, se diagnosticaron 53 mujeres con cáncer de endometrio en la rama de tamoxifeno (30 IA, 20 IB, 1 IC y 2 IIIC) y 17 mujeres en grupo de placebo (9 IA, 6 IB, 1 IIIC y 1 IV B). La incidencia por 1.000 mujeres/año fue de 2,2 y 0,71, respectivamente. Algunas pacientes recibieron terapia radiante, además de cirugía.

Se reportó sarcoma de útero en 4 mujeres que fueron aleatorizadas a tamoxifeno (1 IA tumor mulleriano mixto, 1 IB sarcoma de útero, 1 IIA tumor mulleriano mixto y 1 IIIC sarcoma de útero), y una paciente en la rama de placebo –tumor mulleriano mixto–. La incidencia por 1.000 mujeres/año fue de 0,17 y 0,04, respectivamente. Este aumento en la incidencia de adenocarcinoma de endometrio y sarcoma de útero fue reportado en otros ensayos clínicos con tamoxifeno.

Debería ser rápidamente evaluada, toda aquella paciente que recibió o esté recibiendo tamoxifeno, que comunique un sangrado vaginal anormal. De la misma manera, las pacientes deberían estar en control ginecológico. Estas deberían comunicar lo más rápido posible, cualquier signo ginecológico fuera de lo normal, irregularidades menstruales, sangrado vaginal anormal, cambios en el flujo vaginal, dolor o presión en la pelvis.

En el ensayo P-1, las biopsias de endometrio no modificaron la detección de cáncer de endometrio, cuando se comparó con las pacientes que no fueron sometidas a este procedimiento (0,6% biopsia vs. 0,5% sin biopsia). No existen datos que sugieran la biopsia de endometrio en aquellas mujeres asintomáticas, que se encuentran medicadas con tamoxifeno para disminuir la incidencia de cáncer de mama.

Efectos no malignos en útero

Se ha reportado un aumento en la incidencia de cambios en el endometrio, que incluyen la hiperplasia y pólipos. La incidencia y el patrón de estos cambios sugieren que estarían, provocados en parte, por los efectos estrogénicos del tamoxifeno. Se comunicó, también, quistes de ovario en mujeres con cáncer de mama avanzado en tratamiento con tamoxifeno.

Se informaron irregularidades menstruales o amenorrea.

Efectos tromboembólicos

Existen evidencias de un aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos, por ejemplo trombosis venosa profunda y trombo embolismo de pulmón, durante la terapia con tamoxifeno. Estos fenómenos podrían aumentar, si el tamoxifeno se administra en forma conjunta con quimioterapia. Se debería analizar el tratamiento con tamoxifeno, sus ventajas y desventajas, de manera exhaustiva, en pacientes con antecedentes de fenómenos tromboembólicos.

Los datos del NSABP P-1, mostraron que aquellas pacientes sin antecedentes de fenómenos embólicos, tuvieron un aumento estadísticamente significativo de tromboembolismo de pulmón en el grupo que recibió tamoxifeno (18 vs. 6, RR = 3,01, 95% IC: 1,15 - 9,27). De éstos, 3 casos fueron fatales, (tamoxifeno). El 87% de los eventos ocurrieron en pacientes menores de 50 años de edad a la aleatorización. En el grupo de tamoxifeno, estos eventos aparecieron entre los 2 a 60 meses, (promedio 27 meses), desde el comienzo del tratamiento.

Se reportó, en la misma población, un aumento en la incidencia de trombosis venosa profunda, que no fue estadísticamente significativa (30 vs. 19; RR = 1,59, 95% IC: 0,86 - 2,98). El mismo aumento en el RR fue observado entre las mujeres ≤ 49 años y ≥ 50 años, aunque se reportaron una menor cantidad de eventos adversos en el grupo de mujeres más jóvenes. Las mujeres que sufrieron un evento tromboembólico, tuvieron un riesgo de padecer el segundo evento (7/25 placebo; 5/48 tamoxifeno). Además, estuvieron en riesgo para las complicaciones de este evento y su tratamiento (0/25 placebo; 4/48 tamoxifeno). En el grupo de mujeres e tratamiento con tamoxifeno los eventos trombóticos ocurrieron entre los 2 a 57 meses (promedio 19 meses) desde el comienzo del tratamiento. No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a

accidentes cerebro vasculares entre ambas ramas (24 placebo vs. 34 tamoxifeno; RR = 1,42; 95% IC: 0,82 - 2,51). Fueron considerados como hemorrágicos 6/24 en el grupo placebo y 10/34 en el grupo de tamoxifeno, 17/34 en el grupo de tamoxifeno fueron evaluados como isquémicos y 7 fueron estimados sin etiología conocida, 14/24 del grupo placebo, fueron diagnosticados como isquémicos y 4 sin etiología conocida. Fueron fatales 3 (grupo placebo) y 4 (grupo tamoxifeno), 87% de los accidentes cerebro vasculares ocurrieron en mujeres al menos de 50 años de edad al tiempo de la aleatorización. En el grupo de pacientes que recibió tamoxifeno, estos eventos ocurrieron entre 1 a 63 meses (promedio 30 meses) desde el comienzo de la terapia.

Efectos sobre el hígado/Cáncer hepático

En un ensayo sueco –tamoxifeno 40 mg/día en forma adyuvante, durante 2 a 5 años– se reportaron tres casos de cáncer de hígado en el grupo que recibió tamoxifeno y 1 caso en el grupo placebo.

Se reportó, en el NSABP P-1 un caso de cáncer hepático, en la rama de tamoxifeno.

Efectos sobre el hígado/No malignos

El uso de tamoxifeno está asociado con cambios en el nivel de las enzimas hepáticas y en situaciones muy poco frecuentes con anomalías hepáticas más severas, como: hígado graso, colestasis, hepatitis y necrosis hepática. En algunas situaciones, estos casos han llegado a ser fatales. En la mayoría de los reportes, no esta clara la relación entre el tamoxifeno y el evento reportado. De cualquier forma, se han observado casos positivos de re-exposición a la droga.

Se han reportado en el NSABP P-1, cambios en la función hepática grado 3/4 (SGOT, SGPT, bilirrubina, fosfatasa alcalina), aunque estos no fueron muy frecuentes, 10 en el grupo placebo y 6 con tamoxifeno. No se efectuó un análisis sistemático de los lípidos plasmáticos.

Otros cánceres

Se han reportado segundas neoplasias, distintas al cáncer de endometrio. Los datos obtenidos del NSABP B-14 y P-1 no mostraron un aumento en la incidencia de otros tumores, salvo los relacionados con el útero. Si existe un aumento de tumores no uterinos en asociación con tamoxifeno, todavía es incierta y continúa en evaluación.

Efectos oftalmológicos

Se reportó en pacientes tratados con tamoxifeno alteraciones oculares, las que incluyeron cambios en la córnea, disminución en la percepción de los colores, trombosis en las venas de la retina y retinopatía. También, existe un aumento en la incidencia de cataratas y la necesidad de cirugía de las mismas.

Se reportó en el NSABP P-1 un aumento, no significativo, de desarrollo de cataratas, en mujeres sin cataratas al inicio del estudio (540 - tamoxifeno; 483 - placebo; RR = 1,13, 95% IC: 1,00 - 1,28). Además, hubo un aumento de la cirugía de las cataratas (101 - tamoxifeno; 63 - placebo; RR = 1,62, 95% IC: 1,18 - 2,22). El uso de tamoxifeno se asoció con un aumento del riesgo de cirugía por cataratas (201 - tamoxifeno; 129 - placebo; RR = 1,58, CI 95%: 1,26-1,97). Durante este ensayo, no se efectuaron controles oftalmológicos.

PRECAUCIONES

Generales

Se reportó una disminución en el recuento plaquetario, 50.000 a 100.000/mm³, si bien se comunicaron valores inferiores de manera poco frecuente. Se comunicaron episodios hemorrágicos en pacientes con plaquetopenia severa. Es incierto si estos eventos son debidos al tamoxifeno. Se notificaron episodios de leucopenia, en ocasiones asociados a anemia y/o trombocitopenia. Se reportó neutropenia y pancitopenia, que en algunas situaciones fueron severas. En el ensayo NSABP P-1, 6 mujeres en la rama de tamoxifeno y 2 en el grupo de placebo, tuvieron toxicidad grado 3-4 en el recuento de plaquetas (≤ 50.000/mm³).

Reducción en el cáncer de mama invasor y CDIS en mujeres con CDIS.

En aquellas mujeres con diagnóstico de CDIS tratadas con cirugía conservadora (lumpectomía) y radioterapia, en quienes se considera el uso de tamoxifeno para disminuir la incidencia de un segundo cáncer de mama, esta debería ser informada sobre los riesgos y beneficios de esta terapia, habida cuenta que el tamoxifeno disminuye la incidencia de cáncer de mama invasivo, pero no demostró beneficios en la supervivencia global.

Disminución de la incidencia de cáncer de mama en mujeres con alto riesgo.

Aquellas mujeres con alta probabilidad de padecer cáncer de mama pueden considerar el tratamiento con tamoxifeno para disminuir la incidencia de éste. La terapia se debería basar en la historia de la paciente y si el mismo produce beneficios que superan los riesgos. La terapia con tamoxifeno disminuye la incidencia de cáncer de mama, pero esta situación debería ser analizada previa al tratamiento. Las mujeres deberían entender que el tratamiento con tamoxifeno disminuye la incidencia, pero no elimina el riesgo. El tamoxifeno disminuye la incidencia de tumores pequeños con receptores hormonales positivos para estrógenos, pero no altera la incidencia de tumores con receptores hormonales negativos o de mayor tamaño.

En aquellas mujeres, con cáncer de mama, quienes tienen un riesgo elevado de desarrollar un segundo cáncer de mama, el tratamiento con tamoxifeno durante 5 años disminuye la incidencia anual de un segundo cáncer de mama aproximadamente en un 50%.

No deberían ser tratadas con tamoxifeno para disminuir el cáncer de mama las mujeres embarazadas o quienes planean embarazarse. Se deberían utilizar métodos de contracepción no hormonales efectivos en todas las mujeres premenopáusicas en tratamiento con tamoxifeno, durante este y hasta 2 meses después de finalizar el tratamiento activo, si son sexualmente activas. El tamoxifeno no causa infertilidad, aún en presencia de irregularidades menstruales. En mujeres sexualmente activas, con potencial de embarazarse, la terapia con tamoxifeno debería iniciarse durante la menstruación. En mujeres, con ciclos sexuales irregulares, se sugiere la determinación – previo al inicio de la terapia – de la subunidad β, de la gonadotropina coriónica humana (β - HCG), el cual debe ser negativo.

Existen dos ensayos europeos (profilaxis) que no demostraron beneficios en la reducción de cáncer de mama. Estos estudios fueron diseñados de manera diferente al NSABP P-1, con una cantidad menor de pacientes y se incluyeron pacientes con bajo riesgo para cáncer de mama, con respecto al NSABP P-1.

Monitoreo durante la terapia con tamoxifeno

Las mujeres en tratamiento o quienes recibieron terapia con tamoxifeno, deberían ser instruidas para solicitar una rápida atención médica, cuando presenten nuevos nódulos mamaros, sangrado vaginal, síntomas ginecológicos (irregularidades menstruales, cambios en el flujo vaginal o presión/dolor pélvico), síntomas de edema en miembros inferiores, alteraciones en la respiración o cambios en la visión. Las mujeres deberían informar al médico tratante que están en tratamiento con tamoxifeno. Las mujeres que son medicadas con tamoxifeno para disminuir la incidencia de cáncer de mama, deberían ser sometidas a un examen mamario, una mamografía y un examen ginecológico antes del inicio del tratamiento. Estos estudios deberían repetirse a intervalos regulares, mientras dure la terapia, de acuerdo a las buenas prácticas médicas. Las mujeres en tratamiento con tamoxifeno, en forma adyuvante, deberían seguir los mismos parámetros que las mujeres en

tratamiento profiláctico. En cambio, las mujeres en tratamiento para cáncer de mama avanzado, deberían discutir el esquema de seguimiento con su médico tratante a fin de seleccionar las modalidades y esquemas de evaluación apropiados.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Estudios *in vitro* demostraron que la eritromicina, ciclosporina, nifedipina y diltiazem inhiben competitivamente la formación de N-desmetiltamoxifeno. No se sabe el significado clínico de estos estudios.

Se ha reportado un aumento en el efecto anticoagulante de los dicumarínicos, cuando el tamoxifeno se usa en forma concomitante con estos. Se sugiere realizar un minucioso monitoreo de los valores de protrombina, cuando se utilice ésta combinación.

En el ensayo NSABP P-1, fueron excluidas las mujeres en tratamiento con anticoagulante de tipo cumarínico. Hay un aumento en el riesgo de padecer eventos tromboembólicos cuando agentes citotóxicos se combinan con tamoxifeno.

El tamoxifeno redujo la concentración plasmática del letrozole en un 37%. Se desconoce el efecto del tamoxifeno sobre el metabolismo y excreción de otras drogas antineoplásicas, como la ciclofosfamida y otras drogas que son sustrato de las oxidasas de función mixta, para su activación.

Las concentraciones plasmáticas de tamoxifeno y N-desmetiltamoxifeno disminuyeron cuando se administró en forma conjunta con rifampicina o aminoglutetímida. Se propuso como mecanismo la inducción del CYP3A4. No se han estudiado otras drogas inductoras del CYP3A4 para confirmar estos efectos.

Se reportó en una paciente que recibió en forma concurrente tamoxifeno con fenobarbital, una concentración plasmática de tamoxifeno más baja que las reportadas en otras pacientes (26 ng/ml vs. valor medio de 122 ng/ml). Se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

La rifampicina, indujo el metabolismo del tamoxifeno y disminuyó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de tamoxifeno en 10 pacientes, (AUC y la C_{max} en un 86% y 55% de tamoxifeno, respectivamente).

La aminoglutetímida disminuyó las concentraciones plasmáticas de tamoxifeno y N-desmetiltamoxifeno, sin embargo la medroxiprogesterona disminuyó la concentración de N-desmetiltamoxifeno, pero no del tamoxifeno. La medicación en forma concomitante con bromocriptina elevó las concentraciones plasmáticas del tamoxifeno y del N-desmetiltamoxifeno.

LABORATORIO

Se recomienda realizar recuentos sanguíneos periódicos, recuento plaquetario y análisis de la función hepática.

Durante la fase de farmacovigilancia, se reportó aumento en la concentración plasmática de T4 en mujeres posmenopáusicas, que se podría explicar por el aumento de la globulina portadora de hormonas tiroideas. Estos aumentos no se acompañan de hipertiroidismo clínico.

Se reportaron en forma infrecuente, en mujeres postmenopáusicas, variaciones en el índice cariopícnico en los extendidos vaginales y efectos estrogénicos en los extendidos del Papanicolaou.

Se reportó durante la fase de post venta, casos infrecuentes de hiperlipemias. Se sugiere el monitoreo de los valores plasmáticos de triglicéridos plasmáticos en aquellos pacientes con antecedentes de hiperlipidemia.

CARCINOGENÉISIS

Se observó, en estudios efectuados en ratas, con dosis de 5, 20 y 35 mg/kg/día (cerca de 1, 3 y 7 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m²) administrados por sonda oral por más de dos años, un aumento significativo del carcinoma hepatocelular en todas las dosis. La incidencia fue significativamente mayor en el grupo de dosis más altas (20 - 35 mg/kg/día, 69%) vs. el grupo de dosis menores (5 mg/kg/día; 14%). En otro ensayo, se administró a ratas, tamoxifeno en una dosis de 45 mg/kg/día (cerca de 9 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m²). En éste, se observó neoplasia hepatocelular entre 3 a 6 meses de iniciado el estudio.

Se han reportado tumores de la granulosa (ovario) y de células intersticiales (testículo) en dos ensayos realizados sobre ratones. A éstos, se les administró tamoxifeno entre 13 a 15 meses, en una dosis de 5, 20 y 50 mg/kg/día (cerca de 1/2 2 y 5 veces las dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m²)

MUTAGÉNICIS

No se han hallado efectos genotóxicos en ensayos *in vitro* ni *in vivo*, en células eucarióticas. Sin embargo, se observó un aumento en los enlaces de ADN en el hígado de ratas expuestas al tamoxifeno y en cultivos de linfocitos humanos. En líneas celulares de linfoblastos humanos (MCL-5), el tamoxifeno, aumentó la formación de micronúcleos. Basados en estos hallazgos, el tamoxifeno fue genotóxico en roedores y en células MCL-5 humanas.

DETERIORO DE LA FERTILIDAD

El tamoxifeno produjo un deterioro en la fertilidad y en la concepción, luego de la administración de 0,04 mg/kg (cerca de 0,01 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m²) desde 2 semanas antes del apareamiento hasta el séptimo día después del embarazo. Con esta dosis, disminuyó en forma importante el índice de fertilidad y reproducción. La mortalidad fetal, aumentó, luego de una dosis de 0,16 mg/kg en ratas (cerca de 0,05 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m²) desde el séptimo a decimoséptimo día del embarazo. El tamoxifeno provocó abortos, alumbramientos prematuros y muertes fetales en conejas cuando se les administró una dosis \geq 0,125 mg/kg (cerca de 0,05 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m²). No se reportaron cambios teratogénicos en ratas o conejos.

EMBARAZO

Categoría D

El Tamoxifeno puede causar daño fetal. Se recomienda evitar el embarazo durante el tratamiento con **Tamoxis®** y por los menos 2 meses luego de la suspensión del tamoxifeno. Si la mujer es sexualmente activa se recomienda la utilización de métodos anticonceptivos no hormonales (barrera). El tamoxifeno no causa infertilidad, aún en presencia de irregularidades menstruales. Los efectos sobre las funciones reproductivas son las esperadas por las propiedades antiestrogénicas. En estudios de reproducción efectuados en ratas, con una dosis igual o superior a las dosis utilizadas en mujeres, se observaron cambios en el desarrollo óseo no teratogénicos, los cuales fueron reversibles. Además, estudios similares, en ratas y en conejos con dosis iguales o superiores a las recomendadas en humanos, demostraron una baja incidencia de implantes embrionarios y una alta incidencia de muertes fetales o retardo en el crecimiento intra uterino, con una disminución de la capacidad de aprendizaje en algunas ratas comparadas contra controles históricos. En otras especies animales, monos, a quienes se les administró tamoxifeno 10 mg/kg/día (cerca de 2 veces la dosis máxima recomendada en humanos basándose en mg/m²) durante la organogénesis o en la última mitad del

embarazo, no se observaron deformaciones y aunque la dosis fue lo suficiente alta para finalizar el embarazo en algunos animales, aquellos animales que mantuvieron su embarazo no mostraron evidencia de malformaciones teratogénicas.

En modelos fetales de roedores sobre el desarrollo del tracto reproductivo, el tamoxifeno (a una dosis de 0,002 a 2,4 veces la dosis máxima recomendada en los humanos basándose en los mg/m²), se observaron cambios en ambos sexos, similares a aquellos causados por el estradiol, etinilestradiol y dietilstilbestrol. Aunque se desconoce la relevancia clínica de los cambios, algunos de éstos especialmente la adenosis vaginal, fue similar a la descrita en mujeres jóvenes que fueron expuestas intra útero al dietilstilbestrol y quienes tienen un riesgo de desarrollar entre 1 a 1000 veces adenocarcinoma de células claras de vagina o cuello uterino. Hasta el momento, la exposición intra útero al tamoxifeno no ha demostrado ser causante de adenosis vaginal o adenocarcinoma de células claras de vagina o cuello uterino. Sin embargo, sólo un pequeño grupo de mujeres jóvenes han sido expuestas al tamoxifeno en útero y un pequeño número ha sido evaluada un tiempo suficiente (15 a 20 años) para determinar si la neoplasia vaginal o cervical puede ocurrir como resultado de esta exposición. No existen estudios clínicos adecuados y bien controlados con tamoxifeno en mujeres embarazadas. Existe un pequeño número de reportes sobre sangrado vaginal, abortos espontáneos, defectos de nacimiento y muertes fetales en mujeres embarazadas. Si esta droga es utilizada durante el embarazo o la mujer se embaraza mientras está en tratamiento con tamoxifeno o dentro de los dos meses de haber discontinuado la droga, la paciente debería ser informada de los riesgos potenciales para el feto, incluyendo los eventos a largo plazo, como el síndrome tipo dietilstilbestrol.

Disminución en la incidencia de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo

En aquellas mujeres sexualmente activas y en edad fértil, la terapia con tamoxifeno podría iniciarse durante la menstruación. En mujeres con irregularidades menstruales, se debe contar con un test para subunidad β -GCH inmediatamente antes de iniciar el tratamiento.

LACTANCIA

No se sabe si la droga se excreta por leche materna. Habida cuenta que hay muchas drogas que se excretan por leche y la posibilidad de efectos adversos serios en los lactantes, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

USO PEDIÁTRICO

La seguridad y eficacia del tamoxifeno en niñas de 2 a 10 años con síndrome de McCune-Albright y pubertad precoz no ha sido estudiada luego de un año de tratamiento. No han sido establecidos los efectos a largo plazo del tamoxifeno en la terapia de niñas.

USO GERIÁTRICO

En el ensayo clínico NSABP P-1, el porcentaje de mujeres de al menos 65 años fue del 16%, mientras que este porcentaje fue del 6% en el grupo etario de 70 años. Se observó una disminución en la incidencia de cáncer en cada grupo de participantes. Se reportaron 28 y 10 cánceres de mama invasivos en el grupo de 65 años, en la rama de placebo y tamoxifeno, respectivamente. Los resultados observados en este grupo, coinciden con los hallazgos que se reportaron en el grupo de mujeres de al menos 50 años de edad. No se comunicaron diferencias en la tolerancia entre pacientes jóvenes y ancianas.

En el ensayo clínico NSABP B-24, el porcentaje de mujeres de al menos 65 años fue del 23%, siendo éste del 10% para el grupo de 70 años. Se reportaron 14 y 12 cánceres invasivos en las mujeres de 65 o más años, en el grupo de placebo y tamoxifeno, respectivamente. Este subgrupo es muy pequeño para sacar cualquier conclusión sobre eficacia. En un análisis posterior, mayor tiempo de seguimiento, estos resultados fueron comparables con los hallados en las mujeres más jóvenes. No se observaron diferencias de tolerancia entre mujeres jóvenes y ancianas.

REACCIONES ADVERSAS

Por lo general las reacciones adversas por el tratamiento con tamoxifeno son moderadas. En forma infrecuente fueron severas, para indicar la suspensión del tratamiento.

Cáncer de mama metastásico

Se reportó aumento del dolor óseo y del tumor, incluso con un enrojecimiento local, que en ocasiones se asoció con una buena respuesta tumoral. Las pacientes con aumento en el dolor óseo, pueden requerir analgésicos adicionales. Las pacientes con enfermedad localizada en partes blandas pueden presentar un aumento del tamaño de las lesiones preexistentes, en ocasiones asociadas con un marcado eritema de las mismas, rodeando a estas y/o en nuevas lesiones. Cuando aparece esta sintomatología, el dolor óseo o empeoramiento de la enfermedad, ocurre poco tiempo después luego del inicio del tratamiento y generalmente desaparece rápidamente. La reacción adversa más frecuente fueron los bochornos. Otras reacciones que se pueden observar, infrecuentemente, son hipercalcemia, edemas periféricos, cambios en el sabor de las comidas, prurito vulvar, depresión, vértigo, cefalea, mareos, cambios en el grosor del pelo (más fino) y/o pérdida parcial del pelo y sequedad vaginal.

Mujeres premenopáusicas

En la siguiente tabla se muestran las reacciones adversas con una frecuencia del 2% o más (ensayos clínicos), donde se comparó el uso de tamoxifeno con la ablación ovárica en pacientes con cáncer de mama metastásico.

REACCIÓN ADVERSA	TAMOXIFENO (% - N=104)	PLACEBO (% - N=100)
Bochorno	33	46
Amenorrea	16	69
Alteraciones menstruales	13	5
Oligomenorrea	9	1
Dolor óseo	6	6
Desórdenes menstruales	6	4
Náuseas	5	4
Tos	4	1
Edema	4	1
Fatiga	4	1
Dolores óseos	3	0
Dolor	3	4
Quistes ováricos	3	2
Depresión	2	2
Calambres abdominales	1	2
Anorexia	1	2

Cáncer de Mama en hombres

El tamoxifeno es bien tolerado en hombres con cáncer de mama. Los informes de la literatura y los reportes de casos sugieren que el perfil de seguridad del tamoxifeno en hombres es similar al observado en mujeres. La pérdida de la libido e impotencia se resuelven luego de la suspensión del tamoxifeno. Los pacientes oligoespérmicos tratados con tamoxifeno

presentaron valores elevados de LH, FSH, testosterona y estrógenos. No se reportaron cambios clínicos.

Adyuvancia en cáncer de mama

En el estudio del NSABP B-14, las mujeres sin compromiso axilar fueron aleatorizadas a recibir tamoxifeno 20 mg/día o placebo, durante 5 años luego de la cirugía. Con un seguimiento medio de 6,8 años, los eventos adversos reportados con mayor frecuencia fueron: bochornos, pérdidas vaginales e irregularidades menstruales.

ESTUDIOS DEL NSABP B-14 (EXPRESADO EN PORCENTAJE)		
REACCIÓN ADVERSA	TAMOXIFENO (% - N=1422)	PLACEBO (% - N=1427)
Bochornos	64	48
Retención hídrica	32	30
Descarga vaginal	30	15
Oligomenorrea	9	1
Náuseas	26	24
Irregularidades menstruales	25	19
Pérdida de peso (>5%)	23	18
Cambios dermatológicos	19	15
Aumento de las transaminasas	5	3
Aumento de la bilirrubina	2	1
Aumento de la creatinina	2	1
Trombocitopenia*	2	1

EVENTOS TROMBÓTICOS		
Trombosis venosa profunda	0,8	0,2
Tromboembolismo de pulmón	0,5	0,2
Tromboflebitis	0,4	0

* Definido como un recuento de plaquetas inferior a 100.000 células/mm³

En el ensayo del EOCG se administró a mujeres con cáncer de mama, tamoxifeno o placebo, durante 2 años luego de la mastectomía. Cuando se comparó al tamoxifeno vs. placebo, el primero mostró una mayor incidencia de bochornos (19 vs. 8%). La incidencia de otras reacciones adversas fue similar entre los 2 grupos de terapia, con la excepción de la trombocitopenia, cuya frecuencia fue mayor en el grupo de tamoxifeno (10 vs. 3%), que no tuvo significación estadística. En otros estudios en adyuvancia, Toronto y NATO, las mujeres fueron aleatorizadas a recibir tamoxifeno o placebo. En el primero de los estudios, los bochornos fueron reportados en un 29% de las pacientes con tamoxifeno vs. 1% en la rama placebo. En el ensayo NATO, los bochornos y el sangrado vaginal fueron reportados en un 2,8% y 2,0%, respectivamente, mientras que en el grupo sin tratamiento activo fue del 0,2% para cada evento

Carcinoma ductal *in situ*

El tipo y la frecuencia de eventos adversos en el ensayo NSABP B-24 fueron similares a los observados en otros ensayos clínicos en adyuvancia con tamoxifeno.

Disminución de la incidencia de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo

En el ensayo clínico NSABP P-1, se reportó el aumento de 5 reacciones adversas en el grupo de tamoxifeno:

- Cáncer de endometrio (33 casos en la rama de tamoxifeno vs. 14 en el grupo de placebo),
- Tromboembolismo de pulmón (18 en el grupo de tamoxifeno vs. 6 en la rama de placebo),
- Trombosis venosa profunda: 30 vs. 19,
- Accidente cerebro vascular: 34 vs. 24,
- Formación de cataratas: 540 en el grupo de tamoxifeno vs. 483 en la rama placebo y cirugía de las cataratas: 101 vs. 63 (Tamoxifeno vs. Placebo).

ESTUDIOS DEL NSABP P-1 (EXPRESADO EN PORCENTAJE)		
REACCIÓN ADVERSA	TAMOXIFENO (% - N=6681)	PLACEBO (% - N=6707)
Eventos reportados por el paciente	6441	6469
Bochornos	80	68
Flujo vaginal	55	35
Sangrado vaginal	23	22
Anormalidades de laboratorio	6520	6535
Trombocitopenia	0,7	0,3
Otras toxicidades	6492	6484
Cambios en el humor	11,6	10,8
Infección/sepsis	6	5,1
Constipación	4,4	3,2
Alopecia	5,2	4,4
Piel	5,6	4,7
Reacciones alérgicas	2,5	2,1

¹ Cuestionarios de calidad de vida.

² Reportes de seguimiento.

³ Reportes de reacción adversa de drogas.

En el ensayo NSABP P-1, fueron retiradas del estudio –por cuestiones médicas– el 15% de las pacientes que recibieron tamoxifeno y el 9,7% de la rama placebo. Las causas más frecuentes fueron:

Bochornos: 3,1% –tamoxifeno– y 1,5% –placebo–.

Flujo vaginal: 0,5% –tamoxifeno– y 0,1% –placebo–.

En el mismo ensayo clínico, fueron retiradas por cuestiones no médicas el 8,7% de las pacientes con tamoxifeno y el 9,6% en la rama placebo.

Se reportaron, en el ensayo NSABP P-1, bochornos de cualquier severidad en el 68% de las mujeres en el grupo placebo y en el 80% de la rama del tamoxifeno. Pero, fueron severos, en un 28% de las mujeres del grupo placebo y en el 45% de la rama de tamoxifeno. Se comunicó flujo vaginal en el 35% de las pacientes en el grupo placebo y en el 55% de la rama de tamoxifeno, siendo severas en el 4,5% y 12,3%, placebo vs. tamoxifeno. No hubo diferencia en la incidencia de sangrado vaginal entre ambas ramas de tratamiento.

Pacientes pediátricas – Síndrome de McCune-Albright

El volumen uterino medio aumentó luego de 6 meses de terapia y se duplicó al final del año de tratamiento. No se estableció una relación causal, sin embargo, por el aumento en la incidencia de adenocarcinoma de endometrio y sarcoma de útero en las pacientes adultas tratadas con tamoxifeno, se recomienda que éstas pacientes sean monitoreadas por un período prolongado.

La seguridad y eficacia del tamoxifeno en niñas entre 2 a 10 años de edad con Síndrome de McCune-Albright y pubertad precoz no ha sido estudiada más allá de un año de terapia. No se establecieron los efectos a largo plazo de la terapia con tamoxifeno.

Experiencia post venta

Los eventos adversos que se reportaron con menor frecuencia fueron: sangrado y flujo vaginal, irregularidades menstruales, rash y cefaleas. Usualmente, estos no fueron de la suficiente severidad para disminuir la dosis o discontinuar el tratamiento. Se reportó en forma infrecuente eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, penfigoide bulloso, neumonitis intersticial.

Fueron infrecuentes las comunicaciones sobre reacciones de hipersensibilidad, incluido el angioedema. En algunos casos, el tiempo al inicio de los síntomas fue mayor al año. Excepcionalmente, se ha reportado aumento de los triglicéridos y en algunos pacientes pancreatitis.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los signos observados en animales de laboratorio a las dosis más altas para determinar la DL50, fueron dificultad respiratoria y convulsiones.

No se reportó sobredosis aguda en seres humanos. En un estudio en pacientes con cáncer metastásico avanzado, a los que se les determinó específicamente la dosis máxima tolerada de tamoxifeno se notó neurotoxicidad aguda, manifestada por temblor, hiperreflexia, marcha inestable y mareos. Estos síntomas aparecieron entre los 3 – 5 días de iniciada la terapia con tamoxifeno y desaparecieron entre los 2 – 5 días luego de suspender la medicación. No se observó neurotoxicidad permanente. Un paciente presentó convulsiones luego de la suspensión del tamoxifeno y los síntomas neurológicos se resolvieron. Se desconoce la relación causal entre las convulsiones y el tamoxifeno. La dosis que recibieron estos pacientes fue de 400 mg/m², como dosis de carga y 150 mg/m² 2 veces por día. En el mismo estudio se vio prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma cuando se administraron dosis superiores a 250 mg/m² como dosis inicial, seguida de una dosis de mantenimiento de 80 mg/m² dos veces por día. Para una mujer, con una superficie corporal de 1,5 m²; la dosis de carga y mantenimiento que puede dar signos neurológicos y cambios en el intervalo QT es al menos 6 veces mayor con respecto a la máxima dosis recomendada.

No existe un tratamiento específico para la sobredosis. La terapia debe ser sintomática.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0-800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES

Tamoxis® 10 mg: envases con 30 y 60 comprimidos.

Tamoxis® 20 mg: envases con 30 y 60 comprimidos.

Tamoxis® 40 mg: envases con 30 y 60 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C en su estuche original.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A.

(011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de:

ANMAT responde

0800-333-1234.

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en Teodoro Villardebó 2839/45/55/65, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 3662.

Prospecto aprobado por la ANMAT. Disp. N°: 3051/09.

Código: 105PRD

Fecha de última revisión: Agosto 2018



Bioprofarma Bagó S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel.: (54 11) 4016-6200 Fax: (54 11) 4016-6222

www.bioprofarma.com

farmacovigilancia@bioprofarma.com