

TAMOXIFENO MICROSULES

TAMOXIFENO 10 mg - 20 mg

Comprimidos - Vía de Administración: Oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Composición

Cada comprimido contiene:

Tamoxifeno Microsules 10 mg

Tamoxifeno (como citrato)

10 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Estearato de magnesio, Povidona K 30.

Tamoxifeno Microsules 20 mg

Tamoxifeno (como citrato)

20 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Estearato de magnesio, Povidona K 30.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiestrogénico no esteroideo. Código ATC: L02BA01

INDICACIONES

Tamoxifeno Microsules está indicado para:

• **Tratamiento del cáncer de mama metastásico**

El tamoxifeno es eficaz en el tratamiento del cáncer de mama metastásico en mujeres y hombres. En mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico, el tamoxifeno es una alternativa a la ooforectomía o a la irradiación ovárica. La evidencia disponible indica que los pacientes con tumores con receptores de estrógeno (RE) positivos tienen mayor probabilidad de beneficiarse con el tratamiento con tamoxifeno.

• **Tratamiento adyuvante del cáncer de mama**

- Cáncer de mama con ganglios positivos en mujeres sometidas a mastectomía total o segmentaria, disección axilar, e irradiación de la mama.

- Cáncer de mama con ganglios axilares negativos después de la mastectomía total o segmentaria, disección axilar, e irradiación de la mama.

La presencia de receptores de estrógeno (RE) y progesterona puede ayudar a predecir si el tratamiento adyuvante con Tamoxifeno Microsules puede ser beneficioso.

Tamoxifeno Microsules reduce la probabilidad de cáncer de mama contralateral en las pacientes que lo reciben como terapia adyuvante en este contexto.

• **Reducción del riesgo de cáncer de mama invasivo en el Carcinoma Ductal In Situ (CDIS) (ver Advertencias).**

En mujeres con CDIS, después de la cirugía de la mama y de la irradiación, Tamoxifeno Microsules está indicado para reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo, debiendo esta decisión terapéutica basarse en la evaluación individual de los beneficios y riesgos del tratamiento.

• **Reducción en la incidencia del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo (ver Advertencias).** Después de la adecuada evaluación del riesgo de desarrollo de cáncer de mama, la decisión sobre el tratamiento con Tamoxifeno Microsules para reducir la incidencia de cáncer de mama deberá basarse en el análisis individual de los beneficios y riesgos del tratamiento con tamoxifeno.

• **Tratamiento de la infertilidad anovulatoria.**

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El tamoxifeno es un fármaco no esteroideo, que exhibe un espectro complejo de efectos farmacológicos: estrogénicos, antagonistas y agonistas de los estrógenos en diferentes tejidos. En pacientes con cáncer de mama, a nivel del tumor, el tamoxifeno actúa principalmente como un antiestrogénico, uniéndose a los receptores hormonales compitiendo con los estrógenos. El tratamiento coadyuvante con tamoxifeno del carcinoma mamario mejora la supervivencia y reduce la mortalidad y las recurrencias en las pacientes tratadas con cirugía, quimioterapia y/o irradiación mamaria.

El tamoxifeno ejerce efectos de tipo estrogénico sobre varios órganos o parámetros, fundamentalmente endometrio, huesos y lípidos sanguíneos. El tamoxifeno no afecta de manera adversa la densidad mineral ósea. Se reconoce que el tamoxifeno produce reducciones del orden del 10-20% en los niveles de colesterol sanguíneo total y en las lipoproteínas de baja densidad en mujeres posmenopáusicas. La condición de polimorfismo de CYP2D6 puede estar asociada con variabilidad en la respuesta clínica al tamoxifeno. Las consecuencias de los hallazgos para el tratamiento de metabolizadores CYP2D6 lentos no han sido esclarecidas (ver Farmacocinética, Advertencias e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

FARMACOCINÉTICA

Absorción y distribución

Después de la administración de una dosis oral de 20 mg de tamoxifeno, se observa una concentración plasmática máxima promedio de 40 ng/ml (rango 35-45 ng/ml) aproximadamente a las 5 horas, la distribución en las concentraciones plasmáticas del tamoxifeno es bifásica, con una vida media de eliminación terminal de 5 a 7 días. La concentración plasmática máxima promedio del metabolito activo N-desmetiltamoxifeno es de 15 ng/ml (rango 10 - 20 ng/ml). La administración crónica a los pacientes de 10 mg de tamoxifeno, dos veces al día durante 3 meses, deriva en concentraciones plasmáticas promedio en estado de equilibrio de 120 ng/ml (rango 67-183 ng/ml) para el tamoxifeno y de 336 ng/ml (rango 148-654 ng/ml) para el N-desmetiltamoxifeno. Las concentraciones plasmáticas promedio en estado de equilibrio de tamoxifeno y N-desmetiltamoxifeno después de tres meses de administración diaria de 20 mg de tamoxifeno son de 122 ng/ml (rango 71-183 ng/ml) y de 353 ng/ml (rango 152-706 ng/ml), respectivamente. Luego del inicio del tratamiento, las concentraciones en estado de equilibrio de tamoxifeno y las de N-desmetiltamoxifeno se alcanzan en aproximadamente 4 y 8 semanas respectivamente. Lo que sugiere una vida media aproximada de 14 días para el metabolito activo. El fármaco posee una fuerte unión a proteínas, principalmente a la albúmina sérica (>99%).

Metabolismo

El tamoxifeno se metaboliza ampliamente luego de su administración oral. El metabolismo es por hidroxilación, desmetilación y conjugación, produciendo diferentes metabolitos que poseen un perfil farmacológico similar al del compuesto original, contribuyendo al efecto terapéutico. El N-desmetiltamoxifeno es el principal metabolito hallado en el plasma de los pacientes. El tamoxifeno es sustrato del citocromo P-450 3A, 2C9 y 2D6, y un inhibidor de la glucoproteína P. El N-desmetiltamoxifeno es metabolizado por CYP2D6 a otro metabolito activo, endoxifeno, en pacientes que carecen de la enzima CYP2D6 las concentraciones de endoxifeno son inferiores en aproximadamente un 75%, siendo este efecto similar con la administración de inhibidores potentes CYP2D6.

Excreción

La principal vía de eliminación es a través de las heces, principalmente en forma de conjugados polares, y también la droga intacta y metabolitos no conjugados.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

-**Tratamiento del cáncer de mama**

Para pacientes con cáncer de mama, la dosis diaria recomendada es de 20-40 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.

-**Reducción del riesgo de cáncer de mama invasivo en el Carcinoma Ductal In Situ (CDIS)**

La dosis recomendada de tamoxifeno es de 20 mg diarios durante 5 años.

-**Reducción en la incidencia del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo**

La dosis recomendada de tamoxifeno es de 20 mg diarios durante 5 años.

-**Tratamiento de la infertilidad anovulatoria**

Se podrá iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 20 mg de Tamoxifeno Microsules, administrados los días 2º, 3º, 4º y 5º del ciclo menstrual en mujeres que menstrúan regularmente pero con ciclos anovulatorios. Si la temperatura basal no es satisfactoria o existe moco cervical pre-ovulatorio escaso, es indicativo de que esta terapia inicial no ha tenido respuesta. En estas circunstancias pueden ser utilizados otros esquemas de tratamiento aumentando la dosis a 40 mg por día y luego a 80 mg por día durante los ciclos menstruales subsiguientes. En mujeres que no menstrúan en forma regular, se podrá iniciar el tratamiento cualquier día. Si no pueden demostrarse signos de ovulación, se deberá instituir un tratamiento posterior que comience 45 días más tarde, aumentando la dosis progresivamente de la manera antes descrita. Si la paciente responde a la medicación con una menstruación, el siguiente curso de tratamiento comenzará el 2º día del ciclo menstrual.

CONTRAINDICACIONES

Tamoxifeno Microsules está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o alguno de sus componentes. Tamoxifeno Microsules no debe ser administrado durante el embarazo; existen reportes en la literatura de abortos espontáneos, defectos congénitos y muerte fetal después de que mujeres embarazadas hubieran ingerido tamoxifeno. Las mujeres premenopáusicas deben ser cuidadosamente examinadas antes del tratamiento con tamoxifeno para excluir la posibilidad de embarazo. (ver Advertencias y Precauciones).

Tamoxifeno Microsules no debe utilizarse concomitantemente con anastrozol y otros inhibidores de la aromatasa (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Reducción en la incidencia del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo y en mujeres con CDIS, y tratamiento de la infertilidad. Tamoxifeno Microsules está contraindicado en mujeres que requieren terapia anticoagulante concomitante con derivados cumarínicos, y en pacientes con antecedentes de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o en presencia de un defecto genético conocido que genere predisposición a dichos eventos.

ADVERTENCIAS

Para mujeres con Carcinoma Ductal In Situ (CDIS) y mujeres con alto riesgo de desarrollo de cáncer de mama:

Los eventos adversos y serios y que ponen en peligro la vida asociados con tamoxifeno en el contexto de la reducción del riesgo de mujeres con alto riesgo de desarrollo de cáncer y mujeres con CDIS incluyen neoplasias uterinas, accidentes cerebrovasculares y embolia pulmonar. Algunos casos de accidente cerebrovascular, embolia pulmonar y cáncer de útero fueron fatales. Deben analizarse los potenciales beneficios versus los posibles riesgos de estos eventos serios en las mujeres que presentan alto riesgo de desarrollo de cáncer de mama y las mujeres con CDIS que estén considerando el empleo de Tamoxifeno Microsules para reducir su riesgo de desarrollo de cáncer de mama. Los beneficios de Tamoxifeno Microsules superan sus riesgos en las mujeres ya diagnosticadas con cáncer de mama. **Efectos en pacientes con cáncer de mama metastásico** Como ocurre con otras hormonas estrogénicas (estrógenos y andrógenos), se ha informado de hipercalcemia en algunos pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas a las pocas semanas de iniciar el tratamiento con tamoxifeno. Si se presentara hipercalcemia se debe tomar las medidas que correspondan y, en los casos severos, suspender el tratamiento con tamoxifeno.

Efectos en relación al cáncer uterino-endometrial y sarcoma uterino

Se ha informado de una mayor incidencia de cáncer uterino asociado con el tratamiento con tamoxifeno. Se desconoce el mecanismo subyacente, pero puede estar relacionado con el efecto de tipo estrogénico del tamoxifeno. La mayoría de las neoplasias uterinas registradas en asociación con tamoxifeno se clasifican como adenocarcinomas de endometrio. Sin embargo, también se presentaron

sarcomas uterinos raros, incluido tumores uterinos mixtos malignos (TMM). El sarcoma uterino se informó con mayor frecuencia entre las usuarias de tamoxifeno por períodos prolongados (> 2 años) que entre las no usuarias. Algunas de las neoplasias uterinas (carcinoma endometrial o sarcoma uterino) resultaron fatales.

Toda paciente que se encuentre en tratamiento con Tamoxifeno Microsules o haya recibido anteriormente Tamoxifeno Microsules e informe un sangrado vaginal anormal, deberá ser evaluada sin demora. También deben ser sometidas a estudios ginecológicos periódicos y deberán informar inmediatamente al médico si experimentan cualquier otro síntoma ginecológico, como irregularidades menstruales, cambios en el flujo vaginal y presión o dolor pélvicos. No se dispone de datos que sugieran que el muestreo endometrial de rutina, en mujeres asintomáticas tratadas con tamoxifeno para reducir la incidencia del cáncer de mama, sea beneficioso.

Efectos no malignos sobre el útero

Se ha informado de una mayor incidencia de cambios endometriales, que incluyen hiperplasia y pólipos, asociados con el tratamiento con tamoxifeno. Se han reportado asimismo casos de endometriosis y fibromas uterinos en mujeres tratadas con tamoxifeno. Se cree que el mecanismo subyacente está relacionado con las propiedades estrogénicas del tamoxifeno. También se observaron quistes ováricos en un pequeño número de pacientes premenopáusicas con cáncer de mama avanzado tratadas con tamoxifeno. El tamoxifeno puede provocar irregularidades menstruales o amenorrea.

Efectos tromboembólicos - tromboembolismo venoso (TEV)

Existe evidencia de un incremento en la incidencia de eventos tromboembólicos, que incluyen trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, durante el tratamiento con tamoxifeno. Se ha demostrado un aumento de 2-3 veces en el riesgo de TEV en mujeres sanas tratadas con tamoxifeno (ver Reacciones adversas). Se debe instruir a los pacientes para que contacten a sus médicos de inmediato si detectan cualquier síntoma sugestivo de TEV. Para el tratamiento del cáncer de mama, deberán considerarse cuidadosamente los riesgos y beneficios de Tamoxifeno Microsules en mujeres que cuentan con antecedentes de eventos tromboembólicos.

- En pacientes con cáncer de mama, los médicos tratantes deben realizar una anamnesis minuciosa en relación a los antecedentes personales y familiares de TEV del paciente. Si existe un riesgo tromboembólico, deben controlarse los factores trombofílicos. Los pacientes con análisis positivos deben ser asesorados respecto de su riesgo tromboembólico, y la decisión de emplear tamoxifeno deberá basarse en el riesgo general para el paciente. En pacientes seleccionados, puede justificarse el uso de tamoxifeno con anticoagulación profiláctica (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

- El riesgo de TEV aumenta además en caso de obesidad severa, a mayor edad y en presencia de otros factores de riesgo conocidos de TEV. Los riesgos y beneficios deben considerarse cuidadosamente para todas las pacientes antes del tratamiento con tamoxifeno. En pacientes con cáncer de mama, este riesgo también aumenta por la quimioterapia concomitante (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). La profilaxis con anticoagulantes a largo plazo puede estar justificada para algunos pacientes con cáncer de mama que tienen múltiples factores de riesgo para TEV.

- Cirugía e inmovilidad prolongada. Cuando fuera posible, las pacientes que están siendo tratadas con tamoxifeno deben discontinuarlo por lo menos 6 semanas antes de la cirugía o de una inmovilidad prolongada, y reiniciarlo sólo cuando se haya recuperado la movilidad total. Para las pacientes con cáncer de mama, el tratamiento con tamoxifeno sólo debe justificarse si el riesgo de trombosis inducida por el tamoxifeno justifica claramente los riesgos asociados con la interrupción de la terapia. Todas las pacientes deben recibir medidas profilácticas adecuadas, incluyendo el uso de medias de compresión graduada, inicio de la deambulación lo más temprano posible y anticoagulación.

- Si cualquier paciente presenta un evento tromboembólico, se debe discontinuar inmediatamente el uso del tamoxifeno y se deben iniciar las medidas antitrombóticas que correspondan. Cuando fuera posible, no se debe reintroducir el tamoxifeno (ver Contraindicaciones), a menos que exista una explicación alternativa precisa para el evento tromboembólico. En pacientes que reciben tamoxifeno para el cáncer de mama, la decisión de reiniciar su uso debe tomarse tras la ponderación de los beneficios y riesgos para el paciente. En pacientes seleccionados con cáncer de mama, puede justificarse el uso continuo de tamoxifeno con anticoagulación profiláctica.

- Cuando se administra tamoxifeno en combinación con anticoagulantes de tipo cumarínico, puede observarse un incremento significativo en el efecto anticoagulante, por lo que se recomienda vigilar cuidadosamente a la paciente (ver Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción).

Efectos no malignos sobre el hígado

El tamoxifeno se ha visto asociado con modificaciones de las enzimas hepáticas y, en raras ocasiones, con una serie de anomalías hepáticas mas severas, incluyendo hígado graso, colestasis, hepatitis y necrosis hepática. Algunos de estos casos serios fueron fatales. En la mayoría de los casos informados, la relación con el tamoxifeno es incierta.

Segundos tumores primarios

Luego del tratamiento con tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama, ha habido informes referentes a la aparición de segundos tumores primarios en sitios diferentes al endometrio y a la mama contralateral. No se ha establecido aún una relación causal, lo que continúa en evaluación, y no se ha aclarado la implicancia de estas observaciones.

Efectos oculares

Se han descrito trastornos oculares, que incluyen alteraciones corneales, disminución de la percepción de los colores, trombosis venosa retiniana y retinopatía en pacientes que reciben tamoxifeno. Se informó además una mayor incidencia de cataratas y necesidad de tratamiento quirúrgico de cataratas en pacientes tratadas con tamoxifeno.

Metabolizadores lentos CYP2D6 y medicamentos inhibidores de CYP2D6

Se ha demostrado que los metabolizadores lentos CYP2D6 presentan un nivel plasmático reducido de endoxifeno, uno de los metabolitos activos más importantes de tamoxifeno (ver Acción farmacológica y Farmacocinética). Los medicamentos inhibidores de CYP2D6 pueden reducir las concentraciones del metabolito activo endoxifeno. Por lo tanto, los inhibidores potentes de CYP2D6 (por ejemplo: paroxetina, fluoxetina, quindina, citalopram o bupropion) deben ser evitados, de ser esto posible, durante el tratamiento con

tamoxifeno (ver Acción farmacológica, Farmacocinética e Interacciones farmacológicas y otras formas de interacción).

Embarazo Categoría D

El tamoxifeno puede provocar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada. Se les indicará a las mujeres en edad fértil que no deben quedar embarazadas mientras estén bajo tratamiento con Tamoxifeno Microsules o dentro de los 2 meses de suspender la toma del mismo, y que deben utilizar métodos anticonceptivos de barrera o no hormonales si fueran sexualmente activas (ver Contraindicaciones). El tamoxifeno no provoca infertilidad, aún en presencia de irregularidades menstruales. Debido a las propiedades antiestrogénicas del fármaco, se prevén efectos sobre las funciones reproductoras. En estudios de reproducción en ratas con niveles posológicos de tamoxifeno iguales o inferiores a la dosis utilizada en seres humanos, se registraron cambios no teratogénicos en el desarrollo óseo, los que fueron reversibles. Además, en estudios de fertilidad en ratas y en estudios teratológicos en conejos que emplearon dosis iguales o inferiores a las empleadas en seres humanos, se detectó una menor incidencia de implantaciones embrionarias y una mayor frecuencia de muertes letales o de retraso de crecimiento intrauterino, con un aproximado más lento en algunas crías de ratas en comparación con los controles históricos. En los modelos de desarrollo del aparato reproductor fetal en roedores, el tamoxifeno (en dosis de 0,002 a 2,4 veces la dosis diaria máxima recomendada para seres humanos en base a mg/m²) provocó alteraciones en ambos sexos similares a las provocadas por el estradiol, etinilestradiol, clomiteno y dietilstilbestrol (DES). A pesar de que se desconoce la relevancia clínica de estas alteraciones, algunas de ellas, especialmente la adenosis vaginal, son similares a las observadas en mujeres jóvenes expuestas al DES intraútero y que presentan un riesgo de 1 en 1000 de desarrollar adenocarcinoma de células claras de vagina o cuello de útero. A la fecha, la exposición intraútero al tamoxifeno no demostró provocar adenosis vaginal o adenocarcinoma de células claras de vagina o cuello de útero en mujeres jóvenes. Sin embargo, sólo un pequeño número de mujeres jóvenes estuvieron expuestas al tamoxifeno intraútero, y un número aún menor fue seguido por un período lo suficientemente largo (hasta la edad de 15-20 años) como para determinar si esta exposición podría provocar: cáncer vaginal o de cuello de útero, no se llevaron a cabo estudios adecuados y bien controlados con tamoxifeno en mujeres embarazadas. Se han reportado casos de sangrado vaginal, abortos espontáneos, defectos de nacimiento y muertes fetales en mujeres embarazadas. Si Tamoxifeno Microsules se empleara durante el embarazo, o la paciente quedara embarazada durante el tratamiento o dentro de aproximadamente los dos meses de la discontinuación de la terapia, se deberá informar a la paciente sobre los riesgos potenciales para el feto, incluido el posible riesgo a largo plazo de un síndrome similar al determinado por la exposición al DES. Las mujeres premenopáusicas sexualmente activas deben ser cuidadosamente examinadas antes de iniciar el tratamiento a fin de excluir la posibilidad de embarazo.

PRECAUCIONES

Generales

Se informó disminución en los recuentos de plaquetas, generalmente entre 50.000 a 100.000/mm³ y raramente más bajos, en pacientes que recibían tamoxifeno para el cáncer de mama. En pacientes con trombocitopenia significativa, se registraron raras epistaxis hemorrágicas, de incierta relación con la medicación. También se reportaron casos de leucopenia, en algunas ocasiones asociada con anemia y/o trombocitopenia, eventualmente neutropenia y pancitopenia.

Reducción en la incidencia de cáncer de mama

Invasivo y CDIS en mujeres con CDIS
En los casos de mujeres con CDIS sometidas a tumorectomía y radioterapia que estén considerando el empleo de Tamoxifeno Microsules para reducir la incidencia de un segundo cáncer de mama, se deberán evaluar los riesgos y beneficios emergentes del tratamiento, dado que el tamoxifeno redujo la incidencia del cáncer de mama invasivo, pero no demostró modificar la sobrevida.

Reducción en la incidencia de cáncer de mama

en mujeres de alto riesgo

Las mujeres que presentan alto riesgo de cáncer de mama pueden recibir el tratamiento con Tamoxifeno Microsules para reducir la incidencia de cáncer de mama. La consideración sobre si los beneficios del tratamiento superan los riesgos se basará en los antecedentes de salud personales de la paciente y en la evaluación individual del caso. Las mujeres deben comprender que el tamoxifeno reduce la incidencia del cáncer de mama, pero no elimina el riesgo. El tamoxifeno redujo la incidencia de pequeños tumores RE-positivos, pero no modificó la incidencia de tumores RE-negativos o de tumores más grandes. En las mujeres con cáncer de mama que presenten alto riesgo de desarrollo de un segundo cáncer de mama, el tratamiento con tamoxifeno durante aproximadamente 5 años redujo la tasa de incidencia anual de un segundo cáncer de mama en alrededor del 50%. Las mujeres embarazadas o que planean quedar embarazadas no deberán tomar Tamoxifeno Microsules para reducir su riesgo de cáncer de mama.

Todas las mujeres premenopáusicas que estén recibiendo Tamoxifeno Microsules y hasta dos meses después de finalizar el tratamiento con Tamoxifeno Microsules, deberán emplear medidas anticonceptivas no hormonales eficaces si fueran sexualmente activas. El tamoxifeno no provoca infertilidad, aún en presencia de irregularidades menstruales. En las mujeres fértiles sexualmente activas, el tratamiento con Tamoxifeno Microsules deberá iniciarse durante la menstruación. En las mujeres con irregularidades menstruales, será suficiente una determinación de beta-HCG negativa inmediatamente anterior al inicio del tratamiento. (ver Contraindicaciones y Advertencias).

Monitoreo durante el tratamiento con Tamoxifeno Microsules

Se indicará a las mujeres que estén tomando o hayan tomado Tamoxifeno Microsules que procuren atención médica inmediata ante la aparición de nuevos nódulos mamarios, sangrado vaginal, otros síntomas ginecológicos (irregularidades menstruales, alteraciones del flujo vaginal, dolor o presión pélvicos, entre otros), síntomas de edema/tumefacción o ligero dolor en las piernas, disnea inexplicable o alteraciones visuales. Las mujeres deberán informar a todos los profesionales de la salud que las asistan, independientemente del motivo de la consulta, que están tomando Tamoxifeno Microsules. (ver Advertencias).

A las mujeres que consideren el empleo de Tamoxifeno Microsules para reducir la incidencia de cáncer de mama, como tratamiento

adyuvante del cáncer de mama y para el tratamiento de la infertilidad anovulatoria, se les deberá practicar un examen mamario, una mamografía y un examen ginecológico completo antes de iniciar el tratamiento. Estos estudios deberán repetirse a intervalos regulares durante el tratamiento, conforme a las buenas prácticas médicas. Las mujeres que tomen Tamoxifeno Microsules como tratamiento para el cáncer de mama metastásico deberán analizar este plan de monitoreo con sus médicos y seleccionar la modalidad y programa de evaluación indicados.

Pruebas de laboratorio

En forma periódica, se practicarán hemogramas completos (incluidos recuentos plaquetarios) y pruebas funcionales hepáticas. Podrá estar indicado el monitoreo periódico de los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol en pacientes con hiperlipidemias preexistentes.

Interacciones con otros medicamentos

y otras formas de interacción

El uso concomitante de tamoxifeno y anticoagulantes de tipo cumarínico puede aumentar significativamente el efecto anticoagulante. Cuando se coadministra estas drogas, se recomienda monitorear el tiempo de protrombina del paciente en forma cuidadosa. La combinación de agentes citotóxicos con tamoxifeno puede aumentar el riesgo de accidentes tromboembólicos (ver Advertencias, Precauciones y Reacciones Adversas). Debido a este mayor riesgo, se debe considerar la terapia profiláctica de la trombosis en estas pacientes durante el período de concomitancia.

El tamoxifeno redujo las concentraciones plasmáticas de letrozol en un 37%. No se conoce el efecto del tamoxifeno sobre el metabolismo y la excreción de otros fármacos antineoplásicos, tales como la ciclofosfamida y otros medicamentos que necesitan las oxidativas de función mixta para la activación.

El uso concomitante de bromocriptina eleva los niveles séricos de tamoxifeno y su metabolito N-desmetiltamoxifeno. Las concentraciones de tamoxifeno y N-desmetiltamoxifeno se vieron reducidas cuando se coadministra con rifampicina o aminoglutetimida. Se considera que estas reducciones se producen debido a la inducción del metabolismo mediado por la CYP3A4; no se han estudiado otros agentes inductores de la CYP3A4 para confirmar este efecto. La medroxiprogesterona reduce las concentraciones plasmáticas de N-desmetiltamoxifeno, pero no del tamoxifeno. Se ha descrito la interacción farmacocinética del tamoxifeno con los inhibidores de CYP2D6 con disminución en los niveles plasmáticos de un metabolito activo de tamoxifeno, 4-hidroxi-N-desmetiltamoxifeno (endoxifeno). Debido a que no puede excluirse una reducción en el efecto del tamoxifeno, su coadministración con inhibidores potentes de CYP2D6 (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina, quinidina, citalopram o bupropion) debe ser evitada cuando sea posible (ver Farmacocinética y Advertencias). Tamoxifeno Microsules no debe administrarse en combinación con anastrozol u otro inhibidor de la aromataza (ver Contraindicaciones).

Interacciones con pruebas de laboratorio

Se han informado elevaciones de la hormona T4 en algunas pacientes posmenopáusicas, que podrían explicarse por el aumento de la globulina de unión a la tiroxina; estas elevaciones no se vieron acompañadas por hipertiroidismo clínico. Las variaciones en el índice cariopéptico en los extendidos vaginales y diferentes grados de efecto estragénico en los frotis de Papanicolaou fueron infrecuentes en las pacientes posmenopáusicas tratadas con tamoxifeno. Fueron reportados casos poco frecuentes de hiperlipidemias con el uso de tamoxifeno. Podrá estar indicado el monitoreo periódico de los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol en pacientes con hiperlipidemias preexistentes (ver Pruebas de laboratorio y Reacciones Adversas).

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias

No hay evidencias en relación a la alteración de estas habilidades por el tamoxifeno. **Carcinogénesis, mutagénesis, compromiso de la fertilidad**

Los estudios de carcinogénesis en ratas, con dosis alrededor de una, tres, siete y nueve veces superiores a la dosis diaria máxima recomendada para seres humanos en base a mg/m², revelaron un aumento significativo en la ocurrencia de carcinoma hepatocelular con todas las dosis. Se observaron tumores ováricos de células granulosa y tumores testiculares de células intersticiales en estudios de carcinogénesis en ratones, con dosis alrededor de media, dos y cinco veces la dosis diaria máxima recomendada para seres humanos en base a mg/m². No se observó potencial genotóxico en una serie convencional de estudios in vivo e in vitro con sistemas de ensayo en células pro y eucariotas con sistemas metabólicos de fármacos. Sin embargo, hallazgos a partir de estudios especiales indican la toxicidad del tamoxifeno en roedores y líneas celulares humanas. En modelos animales, el tamoxifeno disminuye la fertilidad y la capacidad reproductiva, provocando además abortos, mortalidad fetal y partición prematura. No se comprobaron efectos teratogénicos en ratas, monos ni conejos.

Embarazo Categoría D

Tamoxifeno Microsules no debe ser administrado durante el embarazo. (ver Contraindicaciones y Advertencias)

Lactancia

El tamoxifeno inhibe la lactancia (producción de calostro). Se desconoce el efecto del tamoxifeno sobre la producción de leche ya establecida. Se desconoce si el tamoxifeno se excreta en la leche materna humana. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas serias en los lactantes, las mujeres que toman Tamoxifeno Microsules no deberán amamantar. Se recomienda suspender la lactancia o discontinuar la medicación, evaluando el riesgo/beneficio para la madre y su bebé.

Uso en pediatría

No se recomienda el uso de Tamoxifeno Microsules en niños, ya que no se establecieron su eficacia ni su seguridad en este grupo etario.

Empleo en geriatría

No se han observado diferencias globales en la tolerabilidad entre las pacientes de edad avanzada y las pacientes más jóvenes.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas por tamoxifeno son relativamente leves y raramente conllevan la severidad suficiente que motiva la discontinuación del tratamiento en pacientes con cáncer de mama. Cuando

ocurren, se recomienda intentar su control y mantener la terapia reduciendo la dosis (no menor a 20 mg/día). Si las reacciones adversas no responden a esta medida, puede ser necesario interrumpir el tratamiento. El estado de reacciones adversas clasificadas por aparato y por frecuencia se presenta a continuación. Se clasifican como muy frecuentes a las que se presentan con una frecuencia $\geq 10\%$; frecuentes a las que aparecen con una frecuencia $\geq 1\%$ y $< 10\%$; ocasionales a las que se presentan con una frecuencia $> 0,1\%$ y $< 1\%$; raras a las observadas con una frecuencia $> 0,01\%$ y $< 0,1\%$; y muy raras a las que aparecen con una frecuencia $< 0,01\%$.

Generales.

Frecuentes: síntomas relacionados con el tumor.

Neurológicas.

Frecuentes: evento cerebrovascular isquémico, cefalea, aturdimiento.

Raras: neuritis óptica (en un reducido número de casos se ha producido pérdida de la visión).

Cardiovasculares.

Muy frecuentes: sofocos. Frecuentes: accidentes cerebrovasculares isquémicos, eventos tromboembólicos (tromboembolismo venoso, tromboembolia profunda y embolismo pulmonar).

Respiratorias.

Ocasionales: neumonitis intersticial.

Gastrointestinales.

Muy frecuentes: náuseas. Frecuentes: vómitos, diarrea, estreñimiento, intolerancia gastrointestinal. Ocasionales: pancreatitis.

Hepatobiliares.

Frecuentes: cambios en las enzimas hepáticas, hígado graso. Ocasionales: cirrosis hepática. Raras: colestasis, hepatitis, insuficiencia hepática, lesión hepatocelular y necrosis hepática.

Aparato reproductor y mamas.

Muy frecuentes: flujo vaginal. Frecuentes: hemorragia vaginal, prurito vulvar, cambios endometriales (incluyendo hiperplasia y pólipos), miasmas uterinos, alteraciones menstruales. Ocasionales: fibromas uterinos, cáncer de endometrio. Raras: sarcoma uterino (principalmente tumores müllerianos mixtos malignos), endometriosis, quistes ováricos, pólipos vaginales.

Se ha observado en algunas varones con cáncer de mama tratados con tamoxifeno impotencia y pérdida de la libido.

Osteoarticulares, musculoesqueléticas y del tejido conectivo.

Frecuentes: calambres en las piernas, migrañas.

Cutáneas y subcutáneas.

Muy frecuentes: erupción cutánea. Frecuentes: alopecia. Ocasionales: angioedema. Raras: síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis cutánea, penfigoide bulloso, eritema multiforme. Muy raras: lupus eritematoso cutáneo.

Hemofínicas.

Frecuentes: anemia. Ocasionales: trombocitopenia, leucopenia (en algunos casos asociado a la aparición de anemia y/o trombocitopenia), neutropenia. Raras: agranulocitosis.

Metabólicas y nutricionales.

Muy frecuentes: retención de líquidos. Ocasionales: hipercalcemia (más frecuentemente al comienzo de la terapia farmacológica, pacientes con metástasis óseas).

Sensoriales.

Frecuentes: cataratas, retinopatías. Ocasionales: trastornos visuales. Raras: cambios en la córnea, neuropatía óptica (en un reducido número de casos se ha producido pérdida de la visión).

Imunológicas.

Frecuentes: reacciones de hipersensibilidad. Otras. Muy raras: porfiria cutánea tarda.

Otros exámenes de laboratorio.

Frecuentes: elevación de los niveles de triglicéridos. Raras: elevaciones en los niveles de LH, FSH, testosterona y estrógenos en los pacientes oligospermicos tratados con tamoxifeno.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conocen informes de sobredosificación aguda en humanos. Las observaciones realizadas en animales muestran que una sobredosificación extrema (100-200 veces la dosis diaria recomendada) puede producir efectos estragénicos. En teoría, podría esperarse que una sobredosis intensifique las reacciones adversas farmacológicas descritas (ver Reacciones Adversas). Con dosis muy altas se registraron efectos neurotóxicos agudos como temblores, hiperreflexia, inestabilidad en la marcha y vértigo que fueron transitorios y desaparecieron 2 a 5 días después de discontinuar el tratamiento. Los cambios neurológicos mencionados y alteraciones electrocardiográficas (alargamiento del intervalo QT) se produjeron con dosis por lo menos seis veces superiores a las habitualmente recomendadas. No existe un antídoto específico de tamoxifeno y el tratamiento de la sobredosificación debe ser sintomático. Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada.

"Ante la posibilidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-8648/4658-7777. Opcionalmente otros Centros de Intoxicaciones".

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosis: luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valorización del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: vómito provocado o lavado gástrico; carbón activado; purgante salino (45 a 60 minutos luego del carbón activado).

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños.

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

Conservar en lugar seco, protegido de la luz a una temperatura entre 20 y 25 °C.

Presentación

Envasos con 30 comprimidos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 61.208

Director Técnico: Gabriel Sáez, Farmacéutico.

Elaboración: Av. Juan B. Justo 7669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires y/o Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Fecha última revisión: 15 de junio de 2016

MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.A.A.

Ruta Panamericana Km 36,5 (B1619IEA) Garín, Pdo. de Escobar, Pcia. de Buenos Aires. Tel: 03327-452629

www.microsules.com.ar

[Firma]
A. Cimarek
27/11/19

GABRIEL SÁEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. DE S.C.I.A.A.

27-11-19

APROBADO

83061555-3