

PROSPECTO

TAMOXIFENO VARIFARMA

TAMOXIFENO 20 mg

Comprimidos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA INDUSTRIA ARGENTINA

Cada comprimido contiene:

Citrato de Tamoxifeno*	30,40 mg
Lactosa CD.....	91,60 mg
Celulosa microcristalina pH 200.....	80,00 mg
Almidón glicolato de sodio.....	7,00 mg
Estearato de magnesio.....	5,00 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	6,00 mg
* Equivalente a 20 mg de Tamoxifeno Base	

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antiestrogénico.

INDICACIONES: TAMOXIFENO VARIFARMA está indicado para el tratamiento del carcinoma mamario hormonodependiente.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA: **Propiedades farmacodinámicas** Grupo farmacoterapéutico: Hormonas antitumorales, código ATC: L02BA01. El tamoxifeno es un antagonista estrogénico no esteroideo de síntesis, derivado del trifeniletileno, con acción antiestrogénica predominante y un débil efecto estrogénico. Tamoxifeno compite con el estradiol uniéndose a los receptores estrogénicos citoplásmicos de tejidos tales como mamas, útero, vagina, pituitaria anterior y tumores con alto grado de receptores. El complejo tamoxifeno-receptor se transloca al interior del núcleo, uniéndose a la cromatina nuclear. La síntesis de DNA y las respuestas estrogénicas se reducen marcadamente. Tamoxifeno puede inducir la ovulación en mujeres anovulantes, estimulando la liberación de la hormona liberadora de la gonadotropina en el hipotálamo, que a su vez estimula la liberación de las gonadotropinas hipofisarias. El polimorfismo del CYP2D6 puede asociarse con la variabilidad en la respuesta clínica al tamoxifeno. Los metabolizadores lentos pueden tener una respuesta reducida. Las consecuencias para el tratamiento de los metabolizadores lentos del CYP2D6 no han sido plenamente dilucidadas.

Genotipo CYP2D6 Los datos clínicos disponibles sugieren que los pacientes que son homocigotos para los alelos no funcionales del CYP2D6, pueden experimentar una disminución del efecto del tamoxifeno en el tratamiento del cáncer de mama. Los estudios disponibles se han llevado a cabo principalmente en mujeres posmenopáusicas.

Propiedades farmacocinéticas
Absorción

El tamoxifeno se absorbe fácilmente por el tracto digestivo luego de su administración oral.

Distribución Tras una dosis oral única, los niveles plasmáticos máximos se alcanzan aproximadamente entre las 4 y 7 horas después de la administración. La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 99%.

Biotransformación El tamoxifeno se metaboliza principalmente a través de la vía CYP3A4 a N-desmetil-tamoxifeno, que es metabolizado por el CYP2D6 a otro metabolito activo endoxifeno. En los pacientes que carecen de la enzima CYP2D6 las concentraciones de endoxifeno son aproximadamente un 75% menor que en pacientes con niveles normales de actividad de CYP2D6. La administración de inhibidores potentes de CYP2D6 reduce los niveles circulantes de endoxifeno en un grado similar. Tamoxifeno se metaboliza extensamente. El N-desmetiltamoxifeno constituye el metabolito mayoritario del principio activo en el plasma y se excreta lentamente en heces, como conjugado. El 4-hidroxi-tamoxifeno se encuentra en el plasma como segundo metabolito. Ambos muestran propiedades antiestrogénicas.

Eliminación El aclaramiento plasmático parece ser bifásico y la semivida biológica puede ser de hasta 7 días. La excreción del tamoxifeno y sus metabolitos se realiza especialmente por la bilis al intestino, con circulación enterohepática, y también un pequeño porcentaje por vía renal.

POSOLOGÍA y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Posología: **Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada):** La dosis varía de 20 a 40 mg administrando 10 mg o 20 mg en dos tomas o 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 Tamoxife-no sigue estando por determinar.

Población pediátrica No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tamoxifeno en niños.

CONTRAINDICACIONES: •Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de este medicamento. No debe administrarse Tamoxifeno durante el embarazo. Existe un número reducido de informes sobre abortos espontáneos, defectos de nacimiento y muertes fetales después de la administración de tamoxifeno a mujeres, aunque no se ha establecido relación causal.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES En una proporción de mujeres pre-menopáusicas que recibieron tamoxifeno, la menstruación fue suprimida. Se ha comunicado una mayor incidencia de cambios en el endometrio incluyendo hiperplasia, pólipos, cáncer de endometrio y sarcoma uterino (principalmente tumores Müllerianos mixtos malignos) en asociación con

tamoxifeno. Se desconoce el mecanismo fundamental, pero puede estar relacionado con el efecto similar al estrogénico de tamoxifeno; por lo tanto toda paciente que se encuentre en tratamiento o haya recibido anteriormente tamoxifeno e informe síntomas ginecológicos anormales, especialmente hemorragia vaginal, o que presente irregularidades menstruales, flujo vaginal y síntomas como dolor o presión en la pelvis, deberá ser examinada inmediatamente. En estudios clínicos se han reportado casos de segundos tumores primarios en zonas diferentes al endometrio y la mama contralateral luego del tratamiento de cáncer de mama con tamoxifeno. El significado clínico de esas observaciones permanece sin aclarar. Antes de iniciar tratamiento con tamoxifeno el médico deberá valorar los antecedentes familiares y factores de riesgo de trombosis que presenta la paciente. En pacientes con un mayor riesgo protrombótico se deberá valorar la pertinencia de instaurar tratamiento anticoagulante profiláctico que estaría siempre justificado en caso de cirugía e inmovilidad prolongada. Si la paciente presenta un episodio de tromboembolismo venoso, deberá retirarse tamoxifeno de forma inmediata e iniciar tratamiento anticoagulante. La decisión de reintroducir tamoxifeno deberá tomarse tras el análisis ponderado de la relación beneficio-riesgo para la paciente. En caso de que se decidiera reinstaurar el tratamiento con este fármaco, deberán instaurarse medidas anticoagulantes. Se deberá advertir a las mujeres de no quedarse embarazadas mientras toman tamoxifeno, por lo que deberán utilizar métodos de barrera y otros métodos anticonceptivos no hormonales, si son potencialmente fértiles. Las pacientes pre-menopáusicas serán examinadas cuidadosamente antes de comenzar el tratamiento, para excluir la posibilidad de embarazo. Igualmente, se deberá informar a las mujeres de los riesgos potenciales para el feto, si se quedaran embarazadas mientras se les administra tamoxifeno o en un período de dos meses desde la suspensión del tratamiento. Cuando se administra tamoxifeno en combinación con anticoagulantes tipo cumarínicos, puede presentarse un incremento significativo del efecto anticoagulante, por lo que en este caso se recomienda vigilar cuidadosamente a la paciente. Cuando se emplea tamoxifeno en combinación con agentes citotóxicos existe un mayor riesgo de aparición de efectos adversos tromboembólicos. En una proporción de mujeres tratadas con tamoxifeno se ha observado una supresión de la menstruación. Los estudios realizados en mujeres premenopáusicas tratadas con tamoxifeno para reducir el riesgo de cáncer de mama o para el tratamiento del cáncer de mama han descrito disminuciones en la densidad mineral ósea. Se debe aconsejar a las mujeres premenopáusicas que toman tamoxifeno sobre las medidas para mantener la salud ósea, de acuerdo con las guías clínicas locales. Un pequeño número de pacientes con metástasis óseas ha desarrollado hipercalcemia cuando se inició la terapia. Publicaciones científicas han mostrado que los metabolizadores lentos del CYP2D6 producen un nivel plasmático bajo de endoxifeno, uno de los metabolitos activos más importantes de tamoxifeno.

La administración concomitante de medicamentos que inhiben el CYP2D6 puede reducir las concentraciones del metabolito activo endoxifeno. Por lo tanto, los inhibidores potentes del CYP2D6 (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina, quinidina, cinacalcet o bupropión) deben evitarse durante el tratamiento con tamoxifeno, siempre que sea posible. Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, asociadas al tratamiento con tamoxifeno. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas y monitorizarlos estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con tamoxifeno y considerar un tratamiento alternativo (según corresponda). Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o NET con el uso de tamoxifeno, no se debe reiniciar el tratamiento con tamoxifeno en este paciente en ningún momento. En pacientes con angioedema hereditario, tamoxifeno puede inducir o exacerbar los síntomas de angioedema. Tamoxifeno a la dosis recomendada, puede prolongar el intervalo QTc en el electrocardiograma (ECG), especialmente en pacientes con riesgos subyacentes de prolongación del intervalo QT, incluidos pacientes con comorbilidades cardíacas o pacientes tratados actualmente con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT. Se recomienda realizar un seguimiento del ECG y de los electrolitos en estos pacientes. Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene tamoxifeno, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Tamoxifeno contiene sodio Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción. **Anticoagulantes tipo cumarínicos** El uso concomitante de tamoxifeno y anticoagulantes tipo cumarínicos puede aumentar significativamente el efecto anticoagulante, por lo que en este caso se recomienda vigilar cuidadosamente el tiempo de protrombina de la paciente.

Agentes citotóxicos La combinación de agentes citotóxicos con tamoxifeno para el tratamiento de cáncer de mama puede aumentar el riesgo de accidentes tromboembólicos.

Citocromo P4503A4 La principal ruta para el metabolismo de tamoxifeno es mediante el citocromo P4503A4. Se requiere precaución cuando se administra en combinación con medicamentos como la rifampicina, porque induce que esta enzima reduzca los niveles de tamoxifeno. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

Inhibidores del CYP2D6 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, el endoxifeno. En algunos estudios se ha notificado la reducción de la eficacia del tamoxifeno con el uso concomitante con antidepresivos ISRS (por ejemplo paroxetina). Dado que no puede excluirse un efecto reducido de tamoxifeno, la administración conjunta con inhibidores potentes del CYP2D6 (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina, quinidina, cinacalcet o bupropión) debe evitarse siempre que sea posible.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT Tamoxifeno a la dosis recomendada puede prolongar el intervalo QTc en el electrocardiograma (ECG), y el uso concomitante de tamoxifeno con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT puede potenciar aún más la prolongación de QT. Por lo tanto, se recomienda precaución en caso de tal combinación, y se recomienda la monitorización del ECG y de los electrolitos en estos pacientes.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Embarazo Tamoxifeno está contraindicado durante el embarazo (ver también la sección "Contraindicaciones"). Se deberá advertir a las mujeres de no quedarse embarazadas mientras toman tamoxifeno, por lo que deberán utilizar métodos anticonceptivos no hormonales o de barrera si son potencialmente fértiles. Las mujeres pre-menopáusicas serán examinadas cuidadosamente antes de comenzar el tratamiento, para excluir la posibilidad de embarazo. Igualmente, se deberá informar a las mujeres de los riesgos potenciales para el feto, si se quedaran embarazadas mientras se les administra tamoxifeno o en un período de dos meses desde la suspensión del tratamiento.

Lactancia Los datos limitados sugieren que tamoxifeno y sus metabolitos activos se excretan y se acumulan con el tiempo en la leche materna, por lo que no se recomienda el medicamento durante la lactancia. Se recomienda suspender la lactancia o discontinuar la medicación, en relación a la importancia del tratamiento con tamoxifeno para la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas Es poco probable que Tamoxifeno afecte a la capacidad de los pacientes para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se ha notificado fatiga y alteraciones visuales con el uso de tamoxifeno y por tanto se debe tener cuidado al conducir o utilizar máquinas mientras tales síntomas persistan.

REACCIONES ADVERSAS Las siguientes categorías de frecuencia, a menos que se especifique, fueron calculadas a partir del número de acontecimientos adversos notificados en un amplio estudio fase III, realizado en 9.366 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama operable tratadas durante 5 años e igualmente, a menos que se especifique, no se tuvo en cuenta la frecuencia del grupo de tratamiento comparador o si el investigador lo

consideró relacionado con la medicación del estudio. Deje de tomar tamoxifeno y busque atención médica de inmediato si nota alguno de los siguientes síntomas: Manchas rojizas sin relieve, en forma de diana o circulares en el tronco, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estos sarpuillidos graves en la piel pueden ir precedidos de fiebre y síntomas similares a los de la gripe (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica - estos efectos adversos ocurren raramente.

Las reacciones adversas se indican según la Clasificación de Organos y Sistemas (SOC) de MedDRA. Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia. La frecuencia de las reacciones adversas se define mediante la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10) frecuentes (≥1/100 a <1/10) poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100) raras (≥1/10000 a <1/1000) muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) Frecuentes: fibromas uterinos. Poco frecuentes: cáncer de endometrio. Raras: sarcoma uterino (tumores Müllerianos mixtos malignos), brote tumoral.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático Frecuentes: anemia. Poco frecuentes: leucopenia, trombocitopenia. Raras: neutropenia, agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico Frecuentes: reacción de hipersensibilidad, incluyendo angioedema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: retención de fluidos. Poco frecuentes: hipercalcemia (en pacientes con metástasis óseas).

Trastornos del sistema nervioso Frecuentes: accidentes cerebrovasculares isquémicos, cefalea, aturdimiento, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y disgeusia). Raras: neuritis óptica*

Trastornos oculares Frecuentes: cataratas, retinopatía. Poco frecuentes: alteraciones visuales. Raras: cambios en la córnea, neuropatía óptica*

Trastornos cardiacos No conocida: Prolongación del QT.

Trastornos vasculares Muy frecuentes: sofocos. Frecuentes: reacciones tromboembólicas (como trombosis venosa profunda, trombosis microvascular y embolismo pulmonar).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Poco frecuentes: neumonía intersticial.

Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: náuseas. Frecuentes: intolerancia gastrointestinal, vómitos, diarrea, estreñimiento. Poco frecuentes: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares Frecuentes: cambios en las enzimas hepáticas, hígado graso. Poco frecuentes: cirrosis hepática. Raras: colestasis, hepatitis, fallo hepático, lesión hepatocelular, necrosis hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: erupción cutánea. Frecuentes: alopecia. Raras: Angioedema, eritema multiforme, penfigoide bulloso, vasculitis cutánea, necrólisis epidérmica tóxica. Muy raras: lupus eritematoso cutáneo. No conocida: Exacerbación de angioedema hereditario.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Frecuentes: calambres musculares en extremidades inferiores, mialgia. No conocida: Disminución de la densidad mineral ósea (mujeres premenopáusicas).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama Muy frecuentes: hemorragia vaginal, flujo vaginal. Frecuentes: prurito vulvar, amenorrea, menstruación irregular, cambios endometriales (incluyendo pólipos e hiperplasia). Raras: endometriosis, quistes ováricos, pólipos vaginales.

Trastornos congénitos, familiares y genéticos Muy raras: porfiria cutánea tardía.

Exploraciones complementarias Frecuentes: elevación de triglicéridos séricos.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: fatiga.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos No conocidas: reacción (dermatológica) a la radiación.

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

Notificación de sospechas de eventos adversos Es importante notificar sospechas de eventos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

En Argentina: Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <https://vigilflow-eforms.who-umc.org/ar/medicamentos> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234

SOBREDOSIFICACIÓN
Síntomas Teóricamente, la sobredosificación se manifestaría por exacerbación de los efectos secundarios anti-estrogénicos mencionados anteriormente. Los estudios en animales demostraron que la sobredosificación extrema (100-200 veces la dosis diaria recomendada) podría producir efectos estrogénicos. Se han publicado informes en la literatura que indican que el tamoxifeno administrado en dosis varias veces superiores a la dosis estándar puede estar asociado con la prolongación del intervalo QT del ECG.

Tratamiento No existe un antídoto específico en caso de sobredosificación de tamoxifeno, por lo que el tratamiento debe ser sintomático. Ante la posibilidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160 Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI) Hospital de Agudos "J. A. Fernández". División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767 Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217.

PRESENTACIÓN Envases conteniendo 30 comprimidos.

CONSERVACIÓN Conservar en su envase original a temperatura inferior a 30°C. Evitar la exposición a la luz.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 41.469

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A. Ernesto de las Carreras 2469-B1643AVK, Béccar Buenos Aires - Argentina **Directora Técnica:** Silvina A. Gosis - Farmacéutica

Fecha última revisión: Junio 2026



VARIFARMA