

## FICHA TÉCNICA

### 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

TAMOXIFENO FUNK 10 mg Comprimidos  
TAMOXIFENO FUNK 20 mg Comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de TAMOXIFENO FUNK 10 mg Comprimidos contiene:

Tamoxifeno citrato ..... 15,20 mg  
(equiv. a 10 mg base)

Cada comprimido de TAMOXIFENO FUNK 20 mg Comprimidos contiene:

Tamoxifeno citrato ..... 30,34 mg  
(equiv. a 20 mg base)

Excipientes ..... C.S.  
(Ver apartado 6.1. "Lista de excipientes")

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento del carcinoma de mama hormonodependiente y de sus metástasis.

#### 4.2. Posología y forma de administración

- Adultos (incluyendo pacientes geriátricas): La dosis varía de 20 mg a 40 mg administrando 10 ó 20 mg dos veces al día, ó 20 mg una vez al día. Se recomienda administrar el tratamiento durante al menos 5 años. No obstante, la duración óptima de la terapia con TAMOXIFENO FUNK sigue estando por determinar.

- Pediatría: TAMOXIFENO FUNK no está indicado para el tratamiento en niños.

#### 4.3. Contraindicaciones

- Alergia a algún componente de la especialidad.
- Embarazo: no debe administrarse TAMOXIFENO FUNK durante el embarazo. Las pacientes pre-menopáusicas serán examinadas cuidadosamente antes de comenzar el tratamiento para excluir la posibilidad de embarazo.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En una proporción de mujeres pre-menopáusicas que recibieron TAMOXIFENO FUNK, la menstruación fue suprimida.

Se ha comunicado una mayor incidencia de cáncer de endometrio y sarcoma uterino (principalmente tumores Mülllerianos mixtos malignos) en asociación con TAMOXIFENO FUNK. Se desconoce el mecanismo fundamental, pero puede estar relacionado con el efecto similar al estrogénico de TAMOXIFENO FUNK; por lo tanto, cualquier mujer a la que se esté administrando o que previamente se le haya administrado TAMOXIFENO FUNK y que comunique síntomas ginecológicos anormales, especialmente hemorragia vaginal, deberá ser examinada

inmediatamente. (Ver “Reacciones Adversas”, en el apartado 4.8).

Se deberá advertir a las mujeres de no quedarse embarazadas mientras toman TAMOXIFENO FUNK, por lo que deberán utilizar métodos de barrera u 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 FUNK en un periodo de dos meses desde la suspensión del tratamiento (Ver “Embarazo y lactancia”, en el apartado 4.6).

En estudios clínicos se ha comunicado un número de segundos tumores primarios en zonas diferentes al endometrio y la mama contralateral, después del tratamiento con Tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama. El significado clínico de estas observaciones permanece sin aclarar.

Cuando se administra TAMOXIFENO FUNK en combinación con anticoagulantes tipo cumarínicos, puede presentarse un incremento significativo del efecto anticoagulante, por lo que en este caso se recomienda vigilar cuidadosamente a la paciente. (Ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción” en el apartado 4.5).

Cuando se emplea TAMOXIFENO FUNK en combinación con agentes citotóxicos existe un mayor riesgo de aparición de efectos adversos tromboembólicos. (Ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción” y “Reacciones adversas”, en los apartados 4.5 y 4.8, respectivamente).

Un pequeño número de pacientes con metástasis óseas ha desarrollado hipercalcemia cuando se inició la terapia (Ver “Reacciones adversas”, en el apartado 4.8.).

Antes de iniciar tratamiento con Tamoxifeno el médico deberá valorar los antecedentes familiares y factores de riesgo de trombosis que presenta la paciente. En pacientes con un mayor riesgo protrombótico se deberá valorar la pertinencia de instaurar tratamiento anticoagulante profiláctico que estaría siempre justificado en caso de cirugía e inmovilidad prolongada.

Si la paciente presenta un episodio de tromboembolismo venoso, deberá retirarse Tamoxifeno de forma inmediata e iniciar tratamiento anticoagulante. La decisión de reintroducir Tamoxifeno deberá tomarse tras el análisis ponderado de la relación beneficio-riesgo para la paciente. En caso de que se decidiera reinstaurar el tratamiento con este fármaco, deberán instaurarse medidas anticoagulantes.

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 (ver sección 5.2).

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 (ver sección 4.5 y 5.2).

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Cuando se administra TAMOXIFENO FUNK en combinación con anticoagulantes tipo cumarínicos, puede presentarse un incremento significativo del efecto anticoagulante, por lo que en este caso se recomienda vigilar cuidadosamente a la paciente (Ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”, en el apartado 4.4.).

Cuando se emplea TAMOXIFENO FUNK en combinación con agentes citotóxicos existe un mayor riesgo de aparición de efectos adversos tromboembólicos (Ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Reacciones adversas”, en los apartados 4.4. y 4.8., respectivamente).

La principal ruta para el metabolismo de Tamoxifeno identificada en humanos es la desmetilación catalizada por los enzimas CYP3A4. Se ha comunicado interacción farmacocinética con el agente inductor de CYP3A4, rifampicina, mostrando una reducción en los niveles plasmáticos de Tamoxifeno. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción con otros fármacos inductores o inhibidores de CYP3A4.

En 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 (ver sección 4.4 y 5.2).

#### 4.6. Embarazo y lactancia

Los estudios realizados en animales han demostrado la aparición de modificaciones no teratógenas reversibles en el desarrollo esquelético, una disminución de la implantación embrionaria, un incremento de la mortalidad fetal y un retraso en el crecimiento uterino. No existen estudios concluyentes en mujeres embarazadas aunque se han notificado abortos espontáneos, defectos de nacimiento, muerte fetal y sangrado vaginal en relación con la administración del tamoxifeno en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se recomienda no administrar TAMOXIFENO FUNK durante el embarazo aunque la ausencia de alternativas terapéuticas más seguras puede requerir la administración de este fármaco durante el embarazo con una valoración de la relación beneficio/riesgo para la madre y el feto. Las pacientes premenopáusicas serán examinadas antes de comenzar el tratamiento para excluir la posibilidad de embarazo. Una vez iniciado el tratamiento se recomienda advertir a la mujer con respecto a la utilización de un método anticonceptivo no hormonal adecuado y los riesgos potenciales maternos y fetales asociados a la administración del tamoxifeno durante el embarazo o hasta 2 meses después de interrumpir la administración de este fármaco.

No existen suficientes datos referentes a que la excreción por la leche materna de tamoxifeno pueda afectar al recién nacido. La escasez de datos disponibles recomienda la suspensión de la lactancia materna durante la administración de este fármaco.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han descrito.

#### 4.8. Reacciones adversas

Sistema corporal	Frecuencia	Acontecimiento adverso
Cardiovascular	Frecuentes (>1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sofocos</li> <li>• Alteraciones tromboembólicas               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tromboembolismo venoso: Trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar</li> <li>- Accidentes cerebrovasculares isquémicos</li> </ul> </li> </ul>
Reproductor y mama	Frecuentes (>1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemorragia vaginal</li> <li>• Flujo vaginal</li> <li>• Prurito vulvar</li> <li>• Cambios endometriales</li> <li>• Irregularidades menstruales</li> </ul>
	Poco frecuentes (0,1%-1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibromas uterinos</li> <li>• Cáncer de endometrio</li> </ul>
	Raras (0,01%-0,1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcoma uterino</li> <li>• Endometriosis</li> <li>• Quistes ováricos</li> </ul>

Sistema corporal	Frecuencia	Acontecimiento adverso
Gastrointestinal	Frecuentes (>1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intolerancia gastrointestinal</li> </ul>
	Raras (0,01%-0,1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancreatitis</li> </ul>
Dermatológico	Frecuentes (>1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alopecia</li> <li>• Erupción cutánea</li> </ul>
Dermatológico	Muy raras (Menos de 0,01%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eritema multiforme</li> <li>• Síndrome de Stevens-Johnson</li> <li>• Penfigoide bulloso</li> </ul>
Nervioso	Frecuentes (>1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefalea</li> <li>• Confusión mental</li> </ul>
Generales	Frecuentes (>1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas relacionados con el tumor</li> <li>• Retención de fluidos</li> </ul>
	Poco frecuentes (0,1%-1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersensibilidad</li> </ul>
Oftalmológico	Poco frecuentes (0,1%-1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cataratas</li> <li>• Retinopatía</li> </ul>
	Raras (0,01%-0,1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opacidad corneal</li> </ul>
Laboratorio	Poco frecuentes (0,1%-1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocitopenia</li> <li>• Leucopenia</li> <li>• Neutropenia</li> <li>• Anemia</li> <li>• Elevación de los enzimas hepáticos</li> <li>• Elevación de triglicéridos séricos</li> </ul>
	Raras (0,01%-0,1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipercalcemia (sin incluir síntomas relacionados con el tumor)</li> </ul>
Hepático y biliar	Raras (0,01%-0,1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hígado graso</li> <li>• Colestasis</li> <li>• Hepatitis</li> </ul>
Pulmonar	Muy raras (Menos de 0,01%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumonía intersticial</li> </ul>
Musculoesquelético	Frecuentes (>1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calambres musculares en extremidades inferiores</li> </ul>

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas 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 a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (Website: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)).

#### **4.9. Sobredosis**

La sobredosificación se manifiesta por una exageración de los efectos antiestrogénicos. Los estudios en animales han demostrado que la sobredosificación (100-200 veces la dosis diaria recomendada) podría producir efectos estrogénicos. No existe un antídoto específico y el tratamiento es sintomático.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Sistema de clasificación ATC: L02B A01

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

La administración de TAMOXIFENO FUNK a las dosis recomendadas produce un efecto antiestrogénico debido a la acción competitiva con los estrógenos para unirse al receptor

estrogénico en los órganos diana. La unión del tamoxifeno al receptor estrogénico produce tres tipos de respuesta:

- Es agonista de la inducción de receptores prostagénicos.
- Antagoniza la inducción de la síntesis proteica.
- Inhibe el crecimiento celular.

La actividad antiestrogénica del tamoxifeno se ha demostrado en numerosos estudios que demuestran que el tamoxifeno es un fármaco antiestrogénico no esteroideo sin propiedades androgénicas que inhibe el crecimiento de los tumores que presentan una hormonodependencia de tipo estrogénico.

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 (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2)

#### 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 (véanse las secciones 4.4 y 5.2)

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

El tamoxifeno se metaboliza ampliamente en el ser humano, siendo su metabolito principal el N-desmetiltamoxifeno formado directamente por la N-desmetilación del principio activo. Otro metabolito es el 4-hidroxitamoxifeno que se elimina rápidamente.

Después de la primera dosis de tamoxifeno las concentraciones del metabolito principal son bajas aunque en un tratamiento prolongado se produce un incremento de estas concentraciones. La administración de dosis diarias de 20 mg de tamoxifeno se asocia a la detección de concentraciones plasmáticas de 14 ng/ml que se incrementan a 180 ng/ml tras 6-8 semanas de tratamiento. Las relaciones de los metabolitos con el principio activo son de 1/2 para el N-desmetiltamoxifeno y de 1/20 para el 4-hidroxitamoxifeno. Las concentraciones plasmáticas máximas obtenidas a las 5 horas de la administración oral de una dosis de 20 mg de tamoxifeno son de 35-45 ng/ml.

El tamoxifeno se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. El aclaramiento plasmático del tamoxifeno es bifásico, lo que explica su prolongada semivida de eliminación (superior a 7 días). La semivida de eliminación del tamoxifeno se incrementa después de la administración de dosis repetidas. Estas semividas de eliminación son de 91,2 horas, 98,4 horas y 156 horas después de la administración de tamoxifeno en los días 1, 42 y 70, respectivamente. La semivida de eliminación del metabolito N-desmetiltamoxifeno es aproximadamente de 9 días. El 51% del tamoxifeno marcado radiactivamente se recupera en heces, principalmente en forma conjugada, lo que indica la existencia de una circulación enterohepática.

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.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios realizados *in vitro* e *in vivo* no evidencian la existencia de un potencial mutagénico del tamoxifeno. Se ha descrito la aparición de tumores gonádicos en ratón y tumores malignos hepáticos en rata a los cuales se había administrado tamoxifeno durante un periodo de tiempo prolongado aunque se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

El tamoxifeno es carcinogénico y teratogénico en animales. En el ser humano se ha descrito la aparición de malignidad e hiperplasia endometrial asociadas a la administración de tamoxifeno aunque no existe un consenso con respecto al potencial carcinogénico de este fármaco en el hombre.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

**Comprimidos de 10 mg:** almidón de maíz, lactosa, povidona, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, sílice coloidal, talco e hipromelosa.

**Comprimidos de 20 mg:** almidón de maíz, lactosa, povidona, amarillo de quinoleína (E-104), naranja pal (E-110), croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, sílice coloidal, talco e hipromelosa.

### 6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

### 6.3. Período de validez

Tres años.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Proteger de la luz.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

### 6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Los comprimidos se envasan en blísters de PVC-Aluminio que se acondicionan en estuches de cartón junto con el prospecto.

TAMOXIFENO FUNK 10 mg: se presenta en envases de 30 y 100 comprimidos.

TAMOXIFENO FUNK 20 mg: se presenta en envases de 30 y 60 comprimidos.

### 6.6. Instrucciones de uso y manipulación

No procede.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
C/ Plom, 2-4, 5ª planta  
08038 - Barcelona  
España

## 8. NÚMERO (S) DEL REGISTRO

TAMOXIFENO FUNK 10 mg: 57634

TAMOXIFENO FUNK 20 mg: 58110

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN /RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

TAMOXIFENO FUNK 10 mg: Marzo 1988

TAMOXIFENO FUNK 20 mg: Enero 1989

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2013