

Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos) Trastornos de la sangre y del sistema linfático Trastornos del sistema nervioso Trastornos oculares	<ul style="list-style-type: none"> Sarcoma uterino (principalmente tumores Müllerianos mixtos malignos) Síntomas relacionados con el tumor Neutropenia Agranulocitosis Neuritis óptica (en un reducido número de casos se produjo pérdida de la visión) Neuropatía óptica (en un reducido número de casos se ha producido pérdida de la visión)
Muy raras (< 1/10.000)	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Trastornos congénitos, familiares y genéticos	<ul style="list-style-type: none"> Hepatitis Colestasis Fallo hepático Daño hepatocelular Necrosis hepática En algunos casos fueron fatales Angioedema Síndrome de Stevens-Johnson Vasculitis cutánea Penfigoide bulloso Eritema multiforme Necrólisis epidérmica tóxica Endometriosis Inflamación quística del ovario Pólipos vaginales Lupus eritematoso cutáneo Porfiria cutánea tardía
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<ul style="list-style-type: none"> Exacerbación de angioedema hereditaria

a Esta reacción adversa no fue notificada en el brazo de tamoxifeno (n=3.094) del mencionado estudio, sin embargo, se ha notificado en otros estudios o a partir de otras fuentes. La frecuencia ha sido calculada empleando el límite superior del intervalo de confianza al 95% para la estimación puntual (basada en 3/X, donde X representa el tamaño total de la muestra, por ejemplo 3.094). Esto se calcula como 3/3.094, lo que equivale a una categoría de frecuencia de "raras".

b El acontecimiento no fue observado en otros estudios clínicos relevantes. La frecuencia ha sido calculada empleando el límite superior del intervalo de confianza al 95% para la estimación puntual (basada en 3/X, donde X representa el tamaño total de la muestra de 13.357). Esto se calcula como 3/13.357, lo que equivale a una categoría de frecuencia de "muy raras".

SOBREDOSIFICACIÓN

Teóricamente, se podría esperar que la sobredosificación intensificara las reacciones adversas farmacológicas mencionadas anteriormente. Las observaciones en animales muestran que una sobredosificación extrema (100-200 veces la dosis diaria recomendada) puede producir efectos estrogénicos.

En la literatura se ha comunicado, que la administración de tamoxifeno a una dosis varias veces superior a la recomendada puede estar asociada con la prolongación del intervalo QT del ECG.

No existe antídoto específico y el tratamiento debe ser sintomático

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con el Centro de Toxicología (CIAT), tel. 1722.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener a temperatura ambiente, entre 15 y 30° C. Proteger de la luz.

PRESENTACION

Envases conteniendo 20 y 30 comprimidos.

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

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para mayor información sobre nuestros productos

Visítá nuestro sitio: www.gador.com.uy/productos

O envíanos tu consulta a: uy-info@gador.com

Elaborado por **Gador S.A.**, Buenos Aires, Argentina. En Uruguay: representa, importa y distribuye Laboratorio Gador S.A. N° 259 La Paz 2257 - Montevideo. Tel.: 2401 64 44 - Email: uy-info@gador.com
D.T. Quím. Farm. Christian Díaz
Reg. M.S.P. N° 42710 - Ley 15443
G00233800-00



TAMOXIFENO GADOR® 20 MG TAMOXIFENO 20 mg



Comprimidos

Venta bajo receta profesional. Industria Argentina.

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene:
Citrato de tamoxifeno (equivalente a 20 mg. de tamoxifeno base) ...30,4 mg
Excipientes..... c.s.
Contiene lactosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiestrogénica.

INDICACIONES

TAMOXIFENO GADOR® 20 MG está indicado en el tratamiento del carcinoma de mama hormono-dependiente y de sus metástasis

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Grupo farmacoterapéutico: Antiestrogénicos, código ATC: L02BA01.

Tamoxifeno es un fármaco no esteroideo basado en trifenililetano que muestra un espectro complejo de antagonista estrogénico y efectos farmacológicos similares a los agonistas de los estrógenos en diferentes tejidos. En pacientes con cáncer de mama, a nivel tumoral, tamoxifeno actúa principalmente como un anti-estrógeno, previniendo la unión del estrógeno al receptor estrogénico. En mujeres con tumores de mama receptor estrógeno positivo/desconocidos, la terapia adyuvante de tamoxifeno ha mostrado reducir significativamente la recurrencia de la enfermedad y mejorar la supervivencia a 10 años, alcanzando un efecto significativamente mayor con el tratamiento a cinco años que con el de 1 o 2 años. Estos beneficios parecen ser ampliamente independientes de la edad, estado menopáusico, dosis de tamoxifeno y quimioterapia adicional. En la situación clínica, se reconoce que tamoxifeno produce reducciones, del orden del 10-20%, en los niveles de colesterol sanguíneo total y en las lipoproteínas de baja densidad en mujeres postmenopáusicas. Adicionalmente, se ha comunicado que tamoxifeno mantiene la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas.

El polimorfismo del CYP2D6 puede asociarse con la variabilidad en la respuesta clínica 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 las pacientes que son homocigotas 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 postmenopáusicas.

En un grupo heterogéneo de 28 niñas de 2 a 10 años de edad que presentaban Síndrome de McCune-Albright (MAS) se realizó un ensayo clínico no controlado, administrando 20 mg una vez al día durante un

periodo de hasta 12 meses. Entre las pacientes que notificaron hemorragia vaginal durante el periodo previo al estudio, el 62% (13 de 21 pacientes) comunicaron ausencia de dicha hemorragia durante un periodo de 6 meses, mientras que el 33% (7 de 21 pacientes) declararon ausencia de esta hemorragia vaginal durante todo el ensayo. El volumen uterino medio se incrementó tras 6 meses de tratamiento y se duplicó al final del estudio de un año de duración. Aunque estos hallazgos son acordes con las propiedades farmacodinámicas de tamoxifeno, no se ha establecido una relación causal. En pediatría no existen datos de seguridad a largo plazo, en concreto no se han estudiado los efectos a largo plazo de tamoxifeno sobre el crecimiento, la pubertad y el desarrollo en general.

FARMACOCINÉTICA

Después de la administración oral, tamoxifeno es absorbido rápidamente, alcanzando concentraciones séricas máximas a las 4-7 horas. Las concentraciones en estado de equilibrio (alrededor de 300 ng/ml) se alcanzan después de administrar 40 mg al día, durante 4 semanas. El fármaco posee una fuerte unión a albúmina sérica (>99%). El metabolismo es por hidroxilación, demetilación y conjugación, dando lugar a elevación de diferentes metabolitos, los cuales poseen un perfil farmacológico similar al compuesto original, contribuyendo al efecto terapéutico. La excreción tiene lugar principalmente por heces con una vida media de eliminación de unos 7 días para el fármaco y de 14 días para el metabolito principal circulante N-desmetiltamoxifeno.

Tamoxifeno se metaboliza principalmente a través de la vía CYP3A4 a N-desmetil-tamoxifeno, que es metabolizado por el CYP2D6 a otro metabolito activo, endoxifeno. En pacientes que carecen del enzima CYP2D6 las concentraciones de endoxifeno son aproximadamente un 75% menor que en pacientes con niveles normales de actividad de CYP2D6. La administración de inhibidores potentes de CYP2D6 reduce los niveles circulantes de endoxifeno en un grado similar.

En un ensayo clínico en niñas de 2 a 10 años de edad que presentaban Síndrome de McCune-Albright (MAS) y a las que se estaba administrando 20 mg de tamoxifeno una vez al día durante un periodo de hasta 12 meses, se produjo una disminución en el aclaramiento dependiente de la edad y un incremento en la exposición (AUC) en comparación con las mujeres adultas (con valores de hasta un 50% superiores en las pacientes más jóvenes).

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos (incluyendo pacientes mayores de 65 años)

La dosis varía de 20 mg a 40 mg administrando 10 o 20 mg dos veces al día, 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 tamoxifeno sigue estando por determinar.

Población pediátrica

TAMOXIFENO GADOR® 20 MG no está indicado para el tratamiento en niños, ya que no se ha establecido su seguridad ni eficacia. La ranura presente en el comprimido de TAMOXIFENO GADOR® 20 MG sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.



CC Número: 2466
PR.TAMOXIFENO UY (FRENTE)
CÓDIGO-VERSIÓN: G00233800-00

FORMATO SIN PLEGAR: 240 x 190 mm

FORMATO PLEGADO: 41 x 190 mm

PLANO/S: MAT-PRO-013F

COD-PRO-880

ESP. TÉCNICA/S: PRO-001

PÁGINAS: 1/2

COLORES: PLANO

PANTONE 286 U



TERMINACIÓN: N/A

Área sin barniz ni imprimir	Línea Trazado	Línea Límite texto
Línea Corte	Línea Troquelado 5x5	Línea Troquelado 2x1
Centrado de Pharmacode	Línea de Límite Módulo	Área de Braille
Eje de Plegado	Zona Grabado Lote/Venc.	Área sin barniz

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al tamoxifeno.

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.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

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

Se ha comunicado una mayor incidencia de 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, cualquier mujer a la que se esté administrando o que previamente se le haya administrado tamoxifeno y que comunique síntomas ginecológicos anormales, especialmente hemorragia vaginal, deberá ser examinada inmediatamente.

Se deberá advertir a las mujeres de no quedarse embarazadas mientras toman tamoxifeno, por lo que deberán utilizar métodos de barrera u otros métodos anticonceptivos no hormonales, si son potencialmente fértiles. Las 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 quedarán embarazadas mientras se les administra tamoxifeno o en un periodo de dos meses desde la suspensión del tratamiento.

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. No se ha establecido una relación causal y el significado clínico de estas observaciones permanece sin aclarar.

Tamoxifeno puede incrementar el riesgo de complicaciones microvasculares del colgajo en una reconstrucción microquirúrgica mamaria diferida.

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.

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, cinalcet o bupropión) deben evitarse durante el tratamiento con tamoxifeno, siempre que sea posible.

Un pequeño número de pacientes con metástasis óseas ha desarrollado hipercalcemia cuando se inició la terapia.

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 pa-

ciente. En caso de que se decidiera reinstaurar el tratamiento con este fármaco, deberán instaurarse medidas anticoagulantes.

En un ensayo clínico no controlado en 28 niñas de 2 a 10 años de edad que presentaban Síndrome de McCune Albright (MAS), se administraron 20 mg una vez al día durante un periodo de hasta 12 meses; aumentando el volumen uterino medio tras 6 meses de tratamiento, y duplicándose al final del estudio de un año de duración. Aunque este hallazgo es acorde con las propiedades farmacodinámicas de tamoxifeno, no se ha establecido una relación causal.

Se debe advertir a las pacientes que este medicamento contiene tamoxifeno, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

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.

Advertencias sobre excipientes
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado S (E110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

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.

El uso de tamoxifeno en combinación con un inhibidor de la aromatasas como terapia adyuvante no ha mostrado mayor eficacia en comparación con tamoxifeno solo.

La principal ruta para el metabolismo de tamoxifeno identificada en humanos es la desmetilación catalizada por las 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 su relevancia en la práctica clínica.

En publicaciones científicas se han descrito interacciones farmacocinéticas con inhibidores del CYP2D6, mostrando una reducción del 65%-75% en los niveles plasmáticos de una de las formas más activas de tamoxifeno, endoxifeno. En algunos estudios se ha notificado la reducción de la eficacia de tamoxifeno con el uso concomitante con antidepresivos ISRS (por ejemplo, paroxetina). Dado que no puede excluirse un efecto reducido de tamoxifeno, la administración conjunta con inhibidores potentes del CYP2D6 (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina, quinidina, cinalcet o bupropión) debe evitarse siempre que sea posible.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Tamoxifeno no debe administrarse durante el embarazo. Existe un número escaso de informes sobre abortos espontáneos, defectos de nacimiento y muertes fetales, después de administrar a mujeres, aunque no se ha establecido relación causal.

Los estudios toxicológicos de reproducción en ratas, conejos y monos no han mostrado potencial teratogénico.

En modelos de roedores del desarrollo del tracto reproductivo fetal, tamoxifeno estuvo asociado con cambios similares a los causados por estradiol, etinilestradiol, clomifeno y dietilestilbestrol (DES). Aunque se desconoce la relevancia clínica de estos cambios, algunos de ellos, especialmente la adenosis vaginal, son similares a los observados en mujeres jóvenes, expuestas intraútero a DES y que presentan un riesgo en una proporción de 1 en 1000 de desarrollar carcinoma de células claras de vagina o cérvix. Únicamente un reducido número de mujeres embarazadas ha sido expuesto a tamoxifeno, no comunicándose que tal exposición cause adenosis vaginal posterior o carcinoma de células claras de la vagina o cérvix en mujeres jóvenes expuestas intraútero a tamoxifeno.

Se deberá advertir a las mujeres de no quedarse embarazadas mientras toman tamoxifeno, por lo que deberán utilizar métodos de barrera u otros métodos anticonceptivos no hormonales, si son potencialmente fértiles. Las mujeres pre-menopáusicas serán examinadas cuidadosamente antes de comenzar el tratamiento, para excluir la posibilidad de embarazo. Igualmente, se deberá informar a las mujeres de los riesgos potenciales para el feto, si se quedarán embarazadas mientras se les administra tamoxifeno o en un periodo de dos meses desde la suspensión del tratamiento.

Lactancia

Los datos limitados sugieren que tamoxifeno y sus metabolitos se excretan y se acumulan con el tiempo en la leche materna, por lo que no se recomienda durante la lactancia. La decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir tamoxifeno debe tener en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR MÁQUINAS

La influencia de tamoxifeno sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña; sin embargo, se ha notificado fatiga con el uso de tamoxifeno y se debe tener precaución 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 comparativo o si el investigador lo consideró relacionado con la medicación del estudio.

Tabla 1 Reacciones adversas observadas con tamoxifeno

Frecuencia	Clasificación por órgano y sistema (COS)	Reacción adversa
Muy frecuentes (≥1/10)	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	• Retención de fluidos
	Trastornos vasculares	• Sofocos
	Trastornos gastrointestinales	• Náuseas
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	• Erupción cutánea
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	• Hemorragia vaginal • Flujo vaginal
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	• Fatiga

Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	• Fibromas uterinos
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	• Anemia
	Trastornos del sistema inmunológico	• Reacciones de hipersensibilidad
	Trastornos del sistema nervioso	• Accidentes cerebrovasculares isquémicos • Cefalea • Aturdimiento • Alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y disgeusia)
	Trastornos oculares	• Cataratas • Retinopatías
	Trastornos gastrointestinales	• Vómitos • Diarrea • Estreñimiento
	Trastornos hepato biliares	• Cambios en las enzimas hepáticas • Hígado graso
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	• Alopecia
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	• Calambre muscular en extremidades inferiores • Mialgia
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	• Prurito vulvar • Cambios endometriales (incluyendo hiperplasia y pólipos)
Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Exploraciones complementarias	• Elevación de triglicéridos séricos
	Términos de múltiple COS	• Reacciones tromboembólicas (incluyendo trombosis venosa profunda, trombosis microvascular, y embolismo pulmonar)
	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	• Cáncer de endometrio
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	• Trombocitopenia • Leucopenia
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	• Hipercalcemia (en pacientes con metástasis óseas)
	Trastornos oculares	• Alteraciones visuales
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	• Neumonitis intersticial
	Trastornos gastrointestinales	• Pancreatitis
	Trastornos hepato biliares	• Cirrosis hepática, en algunos casos fatal



CC Número: 2466
PR.TAMOXIFENO UY (DORSO)
CÓDIGO-VERSIÓN: G00233800-00

FORMATO SIN PLEGAR: 240 x 190 mm
FORMATO PLEGADO: 41 x 190 mm
PLANO/S: MAT-PRO-013F
COD-PRO-880
ESP. TÉCNICA/S: PRO-001
PÁGINAS: 2/2

COLORES: PLANO
PANTONE 286 U

TERMINACIÓN: N/A

