

USO: Interno/Externo

CAS: 54965-24-1

Fator de Correção: Não se aplica

FM: C₂₆H₂₉NO.C₆H₈O₇

Fator de Equivalência: 1,52

PM: 563,64

CITRATO DE TAMOXIFENO ANTIESTROGÊNICO/ ANTINEOPLÁSICO

Nome químico: Base: (Z)-2-[4-(1,2-Difenil-1- butenil)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina

Farmacologia

O **Tamoxifeno** é um agente antiestrogênico não esteroidal, derivado do trifeniletileno. Entretanto, em alguns tecidos ou órgãos (ossos e hipófise), o **Tamoxifeno** também exerce alguma atividade estrogênica. O mecanismo de ação não é completamente conhecido. Pesquisas in vitro sugerem uma ligação direta com o receptor estrogênico que resulta em uma transcrição do RNA desordenada e inibição da proliferação celular. A inibição celular também é causada pela influência do **Tamoxifeno** nos fatores de crescimento (fator de crescimento a e b, EGF,IFG-I).

A afinidade do estradiol pelo receptor de estrogênio é muito maior do que a afinidade do **Tamoxifeno**. Portanto, em mulheres antes da menopausa, isto é importante para suprimir a produção natural de estrogênio. Em mulheres após a menopausa, o **Tamoxifeno** resulta em uma diminuição dos níveis de LH, FSH e prolactina, mas esta diminuição não é clinicamente significativa. Durante a primeira semana de tratamento o nível de GnRH também diminui, recuperando-se posteriormente ao nível inicial. Em mulheres após a menopausa o **Tamoxifeno** não influencia o nível plasmático de estrogênio.

Durante o tratamento com **Tamoxifeno**, em mulheres na pré-menopausa, as concentrações de estrogênio e progesterônio podem aumentar. Após o tratamento estes níveis diminuem aos níveis iniciais. O **Tamoxifeno** causa um aumento nas proteínas ligadas à tiroxina e esteróides, o que pode afetar os hormônios da tireóide e o cortisol. Além disso, o **Tamoxifeno** diminui os níveis plasmáticos de antitrombina-III e colesterol, com a maior queda sendo do colesterol LDL.

Farmacocinética

Após administração oral, o **Tamoxifeno** é absorvido rapidamente. O **Tamoxifeno** é quase completamente ligado às proteínas plasmáticas. A ligação aos tecidos é muito intensa, o que faz o volume aparente de distribuição muito grande. Após quatro semanas de tratamento são alcançadas as concentrações de steady state. Existem variações individuais quanto às concentrações plasmáticas alcançadas; quando administrados 40 mg/dia em doses divididas, as concentrações plasmáticas podem variar entre 100 e 150 ng/ml. O **Tamoxifeno** é metabolizado nos produtos de biotransformação ativos desmetiltamoxifeno e 4-hidroxitamoxifeno, que são posteriormente conjugados.

A forma conjugada é principalmente excretada pelas fezes e bile. Uma parte da dosagem sofre recirculação entero-hepática. Devido ao grande volume de distribuição, a meia-vida de eliminação, após administração repetida, é muito longa. Para o **Tamoxifeno** a meia-vida de eliminação é de aproximadamente 7 dias. Seu principal metabólito na circulação, o desmetiltamoxifeno, apresenta meia-vida em torno de 12 dias.

Indicações

Tamoxifeno é indicado para o tratamento do câncer de mama.

Contra-indicações

Tamoxifeno não deve ser administrado em pacientes que apresentaram hipersensibilidade ao **Tamoxifeno**, ou durante a gravidez e lactação.



Precauções

Pode ocorrer supressão da menstruação em mulheres em tratamento com **Tamoxifeno**. Após o início do tratamento pode ocorrer um rubor no local do carcinoma. Este pode ser acompanhado de dor local (especialmente em caso de metástase óssea), expansão do tumor e eritema das lesões. Estes sintomas podem ser a reação de uma boa resposta e neste caso, os sintomas irão desaparecer espontaneamente. Pacientes com metástase óssea poderão desenvolver hiper-calcemia durante o tratamento. Há relatos de um aumento na incidência de alterações do endométrio, incluindo hiperplasia, pólipos e carcinoma. Há indícios de que este aumento esteja relacionado às propriedades estrogênicas do **Tamoxifeno**. Pacientes que relatem sangramento vaginal anormal durante ou após o tratamento com **Tamoxifeno** devem ser investigadas imediatamente. O **Tamoxifeno** não se mostrou mutagênico em testes in vivo e in vitro. Em estudos de longa duração, foram relatados tumores gonadais em camundongos e tumores de fígado em ratos. A relevância clínica destes achados não foi estabelecida. Foram relatados tumores primários sucessivos em outros locais que não o endométrio ou a mama contra-lateral, em estudos clínicos realizados após o tratamento do câncer de mama em pacientes recebendo **Tamoxifeno**. A significância clínica dessas observações não foi estabelecida. Efeitos sobre a habilidade de dirigir e utilizar máquinas: Não há evidência de que o uso de **Tamoxifeno** possa resultar em uma diminuição da capacidade de dirigir ou operar máquinas. Caso, porém, ocorram efeitos indesejáveis como tontura e distúrbios visuais, estes poderão ter influência negativa na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Uso na gravidez

Tamoxifeno não deve ser administrado durante a gravidez. As pacientes sexualmente ativas devem ser instruídas a utilizar métodos anticoncepcionais não hormonais durante e até dois meses após o término do tratamento com **Tamoxifeno**.

Uso durante amamentação

Não se sabe se o **Tamoxifeno** é excretado no leite materno, portanto, não se recomenda seu uso durante a amamentação.

Interações medicamentosas

Quando o **Tamoxifeno** é administrado em combinação com anticoagulantes do tipo cumarínico (ex.: varfarina), pode ocorrer um aumento significativo no efeito do anticoagulante. Quando esta administração combinada for iniciada, recomenda-se monitorização cuidadosa do paciente. A administração com estrógenos pode interferir no efeito terapêutico do **Tamoxifeno**. Terapia concomitante de **Tamoxifeno** e alopurinol pode levar a um aumento na hepatotoxicidade induzida pelo alopurinol. O metabolismo hepático do **Tamoxifeno** pode ser influenciado pelo uso concomitante de **Tamoxifeno** e outros medicamentos oncológicos (como aminoglutatimida e acetato de medroxi-progesterona).

Reações adversas

Os efeitos colaterais observados a longo prazo no tratamento com **Tamoxifeno** são menos freqüentes e graves do que os observados com outros andrógenos e estrógenos utilizados no tratamento do câncer de mama.

Durante o tratamento a longo prazo com **Tamoxifeno** foram relatados os seguintes efeitos colaterais:

* relacionados ao efeito antiestrogênico: ondas de calor, sangramento, corrimento vaginal ou prurido vulvar.

* gerais: náusea e vômitos, inflamação do tumor, tonturas, erupções cutâneas, retenção de fluidos e alopecia.

Um pequeno número de pacientes com metástases ósseas desenvolveu hipercalcemia após iniciar o tratamento com **Tamoxifeno**.

Foi relatado um pequeno número de casos de hiperplasia do endométrio, pólipos do endométrio e carcinomas do endométrio, associados ao tratamento com **Tamoxifeno**.

A relação destes efeitos com a terapia com o **Tamoxifeno** não foi estabelecida. Foi relatado fibroma uterino. Tumores ovarianos císticos foram ocasionalmente observados em mulheres antes da menopausa em tratamento com **Tamoxifeno**.



Vários casos de distúrbios visuais incluindo alterações da córnea, cataratas e retinopatias foram relatados. Foram relatados trombocitopenia e leucopenia transitórias, mas sem tendência de sangramento. Há relatos, em raras ocasiões, de neutropenia, que pode algumas vezes ser grave. Também houve relatos ocasionais de eventos tromboembólicos durante a terapia com **Tamoxifeno**. Há um aumento do risco de ocorrência de eventos tromboembólicos na terapia combinada de **Tamoxifeno** com agentes citotóxicos.

O **Tamoxifeno** tem sido associado a alterações nas taxas de enzimas hepáticas e, em raras ocasiões, a anormalidades mais graves: esteatose hepática, colestase e hepatite. Recomenda-se o tratamento sintomático dos efeitos colaterais. Em casos graves as pacientes podem ter a dose reduzida ou o tratamento interrompido temporariamente. Se os efeitos colaterais não cederem com estas medidas então a terapia com **Tamoxifeno** deve ser interrompida definitivamente.

Posologia

A dose diária recomendada de Tamoxifeno é de 20 mg, em dose única ou fracionada. Se após um mês a resposta não for satisfatória, a dose deve ser aumentada para 40 mg ao dia, em dose única ou dividida em duas tomadas. Para pacientes idosas as doses são as mesmas.

Sobredosagem

Não foram relatados casos de superdosagem crônica ou aguda. Teoricamente, espera-se que uma superdosagem de **Tamoxifeno** produza um aumento dos efeitos antiestrogênicos indesejáveis. Em pesquisas experimentais com animais, uma superdosagem extrema (100 - 200 vezes a dose diária recomendada) pode causar efeitos estrogênicos. Não há antídoto específico para a superdosagem. O tratamento deve ser sintomático.

Indicações não usuais

Têm sido utilizada topicamente no tratamento de cicatrizes quelóides, em creme a 0,1%.

Formas Farmacêuticas de Interesse e Farmacotécnica Aplicada

I. Cápsulas com Tamoxifeno

Produto	Para 10mg	Para 20mg
Tamoxifeno Citrato	15,2mg (equivale a 10mg da base)	30,34mg (equivale a 20mg da base)
Excipiente* qsp	1 cápsula	1 cápsula

* Excipientes: amido 30%, lactose 20%, celulose microcristalina qsp, estearato de magnésio 1%, dióxido de silício coloidal 1%.

Procedimento:

1. Triture os ingredientes utilizado a técnica da diluição geométrica em gral e pistilo.
2. Adicione aos poucos o excipiente também utilizando a técnica da diluição geométrica.
3. Tamisar, homogeneizar bem.
4. Encapsular em tamanho apropriado de cápsulas.

O prazo de estabilidade sugerido é de 180 dias. Entretanto, para se determinar a estabilidade desta formulação magistral, o farmacêutico deverá usar técnicas organolépticas e/ou outros ensaios apropriados.

II. Creme com Citrato de Tamoxifeno 0,1%

Produto	Concentração
Tamoxifeno Citrato	100mg
Propilenoglicol	Qs
Creme evanescente qsp	100g

Procedimento:

1. Calcule a quantidade requerida de cada ingrediente para a quantidade total a ser preparada.
2. Pese de maneira acurada cada ingrediente.
3. Adicione o citrato de tamoxifeno em um gral e triture até formar um pó fino.
4. Lentamente, levigue o tamoxifeno com o propilenoglicol e em seguida incorpore o creme.
5. Embale e rotule.

OBS: Estabilidade aproximada de 2 meses.

Comentários

A aplicação tópica de citrato de tamoxifeno inibe as células quelóides.

Referências

1. MARTINDALE, THE EXTRA PHARMACOPOEIA. Londres, Inglaterra. 1993. The Pharmaceutical Press. 30th Edition
2. MERCK INDEX. New Jersey, USA. 2001. Merck Research Laboratories. 30th Edition
3. McEvoy GK. *AHFS Drug Information – 99*. Bethesda, MD, American Society of Health-system Pharmacists, 1999, pp 998-1006.
4. PHYSICIANS' DESK REFERENCE. New Jersey, USA. 1999. Medical Economics Company. 53rd Edition

Última atualização: 09/07/2012 MJD