

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	TAMOXILON® 20 (Citrato de tamoxifeno)
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	20,0 mg
Presentación:	Estuche por 10 blísteres de PVC ámbar /AL con 10 tabletas cada una.
Titular del Registro Sanitario, país:	ARG GROUP INC., Ciudad de Panamá, Panamá.
Fabricante, país:	CELON LABORATORIES PTV.,LTD., Telangana, India. Producto Terminado
Número de Registro Sanitario:	042-21D2
Fecha de Inscripción:	10 de diciembre de 2021.
Composición:	
Cada tableta contiene:	
Citrato de tamoxifeno	20,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Cáncer de mama metastásico

Tamoxilon® 10 / 20 es eficaz en el tratamiento del cáncer de mama metastásico en mujeres y hombres.

En las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico, el tamoxifeno es una alternativa a la ooforectomía o a la irradiación ovárica.

Las pruebas disponibles indican que las pacientes cuyos tumores son positivos para los receptores de estrógenos tienen más probabilidades de beneficiarse del tratamiento con tamoxifeno.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama

Tamoxilon®10 / 20 está indicado para el tratamiento del cáncer de mama con ganglios positivos en mujeres tras una mastectomía total o segmentaria, disección axilar e irradiación mamaria.

El tamoxifeno está indicado para el tratamiento del cáncer de mama con ganglios axilares negativos en mujeres tras una mastectomía total o segmentaria, disección axilar e irradiación mamaria.

Los valores de los receptores de estrógeno y progesterona pueden ayudar a predecir si la terapia adyuvante con tamoxifeno puede ser beneficiosa.

El tamoxifeno reduce la aparición de cáncer de mama contralateral en pacientes que reciben tratamiento adyuvante con tamoxifeno para el cáncer de mama.

Carcinoma ductal in situ (CDIS)

En las mujeres con CDIS, después de la cirugía de mama y la radiación, el tamoxifeno está indicado para reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo. La decisión sobre la terapia con Tamoxifeno para la reducción de la incidencia del cáncer de mama debe basarse en una evaluación individual de los beneficios y riesgos de la terapia con Tamoxifeno.

Los datos actuales de los ensayos clínicos apoyan el tratamiento adyuvante con tamoxifeno durante cinco años en pacientes con cáncer de mama.

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

El tamoxifeno está indicado para reducir la incidencia del cáncer de mama en mujeres con alto riesgo de padecerlo. Este efecto se demostró en un estudio de 5 años de duración prevista con una mediana de seguimiento de 4,2 años. El 25% de las participantes recibió el fármaco durante 5 años. No se conocen los efectos a más largo plazo. En este estudio, no se observó ningún efecto del tamoxifeno en la mortalidad general o relacionada con el cáncer de mama.

El tamoxifeno está indicado sólo para las mujeres de alto riesgo. "Alto riesgo" se define como las mujeres de al menos 35 años de edad con un riesgo previsto de cáncer de mama a 5 años $\geq 1,67\%$, calculado por el Modelo Gail.

Contraindicaciones:

El tamoxifeno está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a cualquiera de sus componentes.

Reducción de la incidencia del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo y con CDIS

El tamoxifeno está contraindicado en mujeres que requieran un tratamiento anticoagulante de tipo cumarínico concomitante o en mujeres con antecedentes de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.

Precauciones:

General

Ocasionalmente se han notificado disminuciones en los recuentos de plaquetas, generalmente hasta

50.000-100.000/mm³, y con poca frecuencia más bajas, en pacientes que toman Citrato de Tamoxifeno para el cáncer de mama. En pacientes con trombocitopenia significativa, se han producido raros episodios hemorrágicos, pero no se sabe con certeza si estos episodios se deben al tratamiento con Citrato de Tamoxifeno. Se ha observado leucopenia, a veces en asociación con anemia y/o trombocitopenia. Se han notificado raramente casos de neutropenia y pancitopenia en pacientes que reciben Citrato de Tamoxifeno, que a veces pueden ser graves.

Reducción del cáncer de mama invasivo y del CDIS en mujeres con CDIS

Las mujeres con CDIS tratadas con tumorectomía y radioterapia que están considerando el Citrato de Tamoxifeno para reducir la incidencia de un segundo evento de cáncer de mama deben evaluar los riesgos y beneficios de la terapia, ya que el tratamiento con Citrato de

Tamoxifeno disminuyó la incidencia de cáncer de mama invasivo, pero no se ha demostrado que afecte a la supervivencia .

Control durante el tratamiento con citrato de tamoxifeno

Las mujeres que toman o han tomado previamente Citrato de Tamoxifeno deben ser instruidas para que busquen rápidamente atención médica en caso de nuevos bultos en las mamas, sangrado vaginal, síntomas ginecológicos (irregularidades menstruales, cambios en el flujo vaginal o dolor o presión pélvica), síntomas de hinchazón o sensibilidad en las piernas, falta de aire inexplicable o cambios en la visión. Las mujeres deben informar a todos los proveedores de atención médica, independientemente del motivo de la evaluación, de que toman citrato de tamoxifeno.

Las mujeres que toman citrato de tamoxifeno para reducir la incidencia del cáncer de mama deben someterse a un examen de mama, una mamografía y un examen ginecológico antes de iniciar la terapia. Estos estudios deben repetirse a intervalos regulares mientras dure la terapia, de acuerdo con la buena práctica médica. Las mujeres que toman Citrato de Tamoxifeno como terapia adyuvante contra el cáncer de mama deben seguir los mismos procedimientos de control que las mujeres que toman Citrato de Tamoxifeno para la reducción de la incidencia del cáncer de mama. Las mujeres que toman Citrato de Tamoxifeno como tratamiento para el cáncer de mama metastásico deben revisar este plan de seguimiento con su proveedor de atención médica y seleccionar las modalidades y el calendario de evaluación adecuados.

Carcinogénesis

Un estudio de carcinogénesis convencional en ratas a dosis de 5, 20 y 35 mg/kg/día (aproximadamente una, tres y siete veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos sobre una base de mg/m²) administrada por vía oral durante un máximo de 2 años) reveló un aumento significativo de carcinomas hepatocelulares en todas las dosis. La incidencia de estos tumores fue significativamente mayor entre las ratas a las que se les administró 20 o 35 mg/kg/día (69%) en comparación con las que se les administró 5 mg/kg/día (14%). En otro estudio, se administró tamoxifeno a ratas a 45 mg/kg/día (aproximadamente nueve veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos sobre la base de mg/m²); la neoplasia hepatocelular se manifestó a los 3 o 6 meses.

En dos estudios separados con ratones se observaron tumores ováricos de células de la granulosa y tumores testiculares de células intersticiales. A los ratones se les administraron las formas trans y racémica del tamoxifeno durante 13 a 15 meses en dosis de 5, 20 y 50 mg/kg/día (aproximadamente la mitad, dos y cinco veces la dosis diaria recomendada para humanos en base a mg/m²).

Mutagénesis

No se encontró potencial genotóxico en una batería convencional de pruebas in vivo e in vitro con sistemas de prueba pro y eucariotas con sistemas de metabolización de fármacos. Sin embargo, se observó un aumento de los niveles de aductos de ADN mediante el etiquetado posterior con 32P en el ADN de hígado de rata y de linfocitos humanos cultivados. También se ha observado que el tamoxifeno aumenta los niveles de formación de micronúcleos in vitro en la línea celular linfoblastoide humana (MCL-5). Según estos resultados, el tamoxifeno es genotóxico en las células MCL-5 de roedores y humanas.

Deterioro de la fertilidad

El tamoxifeno produjo una alteración de la fertilidad y la concepción en ratas hembras a dosis de 0,04 mg/kg/día (aproximadamente 0,01 veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos sobre una base de mg/m²) cuando se administró durante dos semanas antes del apareamiento hasta el día 7 de la gestación. Con esta dosis, la fertilidad y los índices reproductivos se redujeron notablemente con una mortalidad fetal total. La mortalidad fetal también aumentó con dosis de 0,16 mg/kg/día (aproximadamente 0,03 veces la dosis

máxima diaria recomendada en humanos sobre una base de mg/m^2) cuando las ratas hembras fueron dosificadas desde el día 7 al 17 de la gestación. El tamoxifeno produjo aborto, parto prematuro y muerte fetal en conejos a los que se les administraron dosis iguales o superiores a $0,125 \text{ mg/kg/día}$ (aproximadamente 0,05 veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos sobre la base de mg/m^2). No se produjeron cambios teratogénicos ni en ratas ni en conejos.

Madres lactantes

Se ha informado de que el tamoxifeno inhibe la lactancia. Dos estudios controlados con placebo en más de 150 mujeres han demostrado que el tamoxifeno inhibe significativamente la producción de leche en el posparto temprano. En ambos estudios, el tamoxifeno se administró dentro de las 24 horas posteriores al parto durante entre 5 y 18 días. Se desconoce el efecto del tamoxifeno sobre la producción de leche establecida.

No hay datos que aborden si el tamoxifeno se excreta en la leche humana. Si se excreta, no hay datos relativos a los efectos del tamoxifeno en la leche materna sobre el lactante o los animales amamantados. Sin embargo, la exposición neonatal directa de tamoxifeno en ratones y ratas (no a través de la leche materna) produjo 1) lesiones en el tracto reproductivo de las hembras de roedores (similares a las observadas en humanos tras la exposición intrauterina al dietilbestrol) y 2) defectos funcionales del tracto reproductivo en los roedores macho, como atrofia testicular y detención de la espermatogénesis.

No se sabe si el Citrato de Tamoxifeno se excreta en la leche humana. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves del Citrato de Tamoxifeno en los lactantes, las mujeres que toman Citrato de Tamoxifeno no deben dar el pecho.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia del Citrato de Tamoxifeno en niñas de dos a 10 años con Síndrome de McCune- Albright y pubertad precoz no se ha estudiado más allá de un año de tratamiento. No se han establecido los efectos a largo plazo del tratamiento con Citrato de Tamoxifeno en niñas. En adultos tratados con Citrato de Tamoxifeno, se ha observado un aumento de la incidencia de neoplasias uterinas, ictus y embolia pulmonar.

Uso geriátrico

No se observaron diferencias generales de tolerabilidad entre los pacientes de mayor edad y los más jóvenes.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Efectos en pacientes con cáncer de mama metastásico

Al igual que con otras terapias hormonales aditivas (estrógenos y andrógenos), se ha notificado hipercalcemia en algunas pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas a las pocas semanas de iniciar el tratamiento con Tamoxifeno. Si se produce hipercalcemia, deben tomarse las medidas adecuadas y, si es grave, debe interrumpirse el tratamiento con Tamoxifeno.

Efectos en el útero-Cáncer de endometrio y Sarcoma uterino

Se ha informado de un aumento de la incidencia de neoplasias uterinas en asociación con el tratamiento con tamoxifeno. Se desconoce el mecanismo subyacente, pero puede estar relacionado con el efecto similar al de los estrógenos del tratamiento con tamoxifeno. La mayoría de las neoplasias uterinas observadas en asociación con el tratamiento con Tamoxifeno se clasifican como el adenocarcinoma de endometrio. Sin embargo, también se han notificado raros sarcomas uterinos, como los tumores mullerianos mixtos malignos (MMMT). El sarcoma uterino se asocia generalmente a un estadio FIGO más elevado (III/IV) en el momento del diagnóstico, a un peor pronóstico y a una menor supervivencia. Se ha informado de que el sarcoma uterino es más frecuente entre las usuarias a largo plazo (≥ 2 años) del tratamiento con tamoxifeno que entre las que

no lo utilizan. Algunas de las neoplasias uterinas (carcinoma endometrial o sarcoma uterino) han sido mortales.

Efectos no malignos en el útero

Se ha notificado un aumento de la incidencia de cambios endometriales, incluyendo hiperplasia y pólipos, en asociación con el tratamiento con Citrato de Tamoxifeno. La incidencia y el patrón de este aumento sugieren que el mecanismo subyacente está relacionado con las propiedades estrogénicas del Citrato de Tamoxifeno. Se han notificado algunos casos de endometriosis y fibromas uterinos en mujeres que reciben Citrato de Tamoxifeno. El mecanismo subyacente puede deberse al efecto estrogénico parcial del citrato de tamoxifeno. También se han observado quistes ováricos en un pequeño número de pacientes premenopáusicas con cáncer de mama avanzado que han sido tratadas con Citrato de Tamoxifeno.

Se ha notificado que el citrato de tamoxifeno causa irregularidad menstrual o amenorrea

Efectos tromboembólicos del citrato de tamoxifeno

Existen pruebas de un aumento de la incidencia de acontecimientos tromboembólicos, como la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, durante el tratamiento con citrato de tamoxifeno. Cuando el Citrato de Tamoxifeno se coadministra con quimioterapia, puede haber un aumento adicional de la incidencia de efectos tromboembólicos. Para el tratamiento del cáncer de mama, los riesgos y beneficios del Citrato de Tamoxifeno deben considerarse cuidadosamente en mujeres con antecedentes de eventos tromboembólicos.

Efectos en el hígado: Cáncer de hígado

En el ensayo en el que se utilizó Citrato de Tamoxifeno adyuvante 40 mg/día durante 2-5 años, se han notificado 3 casos de cáncer de hígado en el grupo tratado con Citrato de Tamoxifeno frente a 1 caso en el grupo de observación. En otros ensayos clínicos en los que se evaluó el Citrato de Tamoxifeno no se ha notificado ningún caso de cáncer de hígado hasta la fecha.

Efectos en el hígado: Efectos no malignos

El citrato de tamoxifeno se ha asociado a cambios en los niveles de enzimas hepáticas y, en raras ocasiones, a un espectro de anomalías hepáticas más graves, como hígado graso, colestasis, hepatitis y necrosis hepática. Algunos de estos casos graves han sido mortales. En la mayoría de los casos notificados, la relación con el citrato de tamoxifeno es incierta. Sin embargo, se han notificado algunas recaídas y descafeinaciones positivas.

Otros cánceres

Se han notificado varios segundos tumores primarios, que se producen en lugares distintos del endometrio, tras el tratamiento del cáncer de mama con citrato de tamoxifeno.

Efectos en el ojo

Se han notificado alteraciones oculares, incluyendo cambios en la córnea, disminución de la percepción de los colores, trombosis de la vena retiniana y retinopatía en pacientes que reciben Citrato de Tamoxifeno. Se ha notificado un aumento de la incidencia de cataratas y la necesidad de cirugía de cataratas en pacientes que reciben Citrato de Tamoxifeno.

Embarazo Categoría D

El Citrato de Tamoxifeno puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Se debe aconsejar a las mujeres que no se queden embarazadas mientras estén tomando Citrato de Tamoxifeno o en los 2 meses siguientes a la interrupción del Citrato de Tamoxifeno y deben utilizar medidas anticonceptivas de barrera o no hormonales si son sexualmente activas. El tamoxifeno no causa infertilidad, incluso en presencia de

irregularidad menstrual. Los efectos sobre las funciones reproductivas se esperan de las propiedades antiestrogénicas del fármaco.

No existen ensayos adecuados y bien controlados de Tamoxifeno en mujeres embarazadas. Ha habido un pequeño número de informes de hemorragias vaginales, abortos espontáneos, defectos de nacimiento y muertes fetales en mujeres embarazadas. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo, o la paciente se queda embarazada mientras toma este fármaco, o en los dos meses siguientes a la interrupción del tratamiento, la paciente debe ser informada de los riesgos potenciales para el feto, incluido el riesgo potencial a largo plazo de un síndrome similar al del DES.

Reducción de la incidencia del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo - Categoría de embarazo D

En el caso de las mujeres sexualmente activas y en edad fértil, el tratamiento con citrato de tamoxifeno debe iniciarse durante la menstruación. En las mujeres con irregularidad menstrual, es suficiente una B-HCG negativa inmediatamente antes del inicio de la terapia

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas al citrato de tamoxifeno son relativamente leves y raramente lo suficientemente graves como para requerir la interrupción del tratamiento en pacientes con cáncer de mama.

La continuación de los estudios clínicos ha permitido obtener más información que indica mejor la incidencia de las reacciones adversas con el citrato de tamoxifeno en comparación con el placebo.

Cáncer de mama metastásico

Se ha producido un aumento del dolor óseo y tumoral y, también, una exacerbación local de la enfermedad, que a veces se asocia a una buena respuesta tumoral. Los pacientes con aumento del dolor óseo pueden requerir analgésicos adicionales.

Los pacientes con enfermedad de los tejidos blandos pueden presentar aumentos repentinos del tamaño de las lesiones preexistentes, a veces asociados a un marcado eritema dentro y alrededor de las lesiones y/o al desarrollo de nuevas lesiones. Cuando se producen, el dolor óseo o la exacerbación de la enfermedad se observan poco después de iniciar el tratamiento con citrato de tamoxifeno y, por lo general, remiten rápidamente.

En las pacientes tratadas con Citrato de Tamoxifeno para el cáncer de mama metastásico, la reacción adversa más frecuente al Citrato de Tamoxifeno son los sofocos.

Otras reacciones adversas que se observan con poca frecuencia son la hipercalcemia, el edema periférico, el desagrado por la comida, el prurito vulvar, la depresión, el mareo, el aturdimiento, el dolor de cabeza, el adelgazamiento del cabello y/o la pérdida parcial del mismo y la sequedad vaginal.

Mujeres premenopáusicas

La siguiente tabla resume la incidencia de las reacciones adversas notificadas con una frecuencia del 2% o superior en los ensayos clínicos que compararon el tratamiento con citrato de tamoxifeno con la ablación ovárica en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama metastásico.

Reacciones Adversas*	Citrato de tamoxifeno	ABLACIÓN OVÁRICA
	Todos los efectos	Todos los efectos
	% de mujeres n =100	% de mujeres n =100
Enrasado	33	46
Amenorrea	16	69
Alteración de la menstruación	13	5
Oligomenorrea	9	1
Dolor de huesos	6	6
Trastorno menstrual	6	4
Náuseas	5	4
Tos/Tos	4	1
Edema	4	1
Fatiga	4	1
Dolor musculoesquelético	3	0
Dolor	3	4
Quiste(s) ovárico(s)	3	2
Depresión	2	2
Calambres abdominales	1	2
Anorexia	1	2
*Algunas mujeres tuvieron más de una reacción adversa.		

Posología y modo de administración:

Para pacientes con cáncer de mama, la dosis diaria recomendada es de 20-40 mg. Las dosis superiores a 20 mg al día deben administrarse en dosis divididas (mañana y noche).

Carcinoma ductal in situ (CDIS)

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

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

La dosis recomendada es Tamoxifeno Citrato Comprimidos USP 20 mg diarios durante 5 años. No hay datos que apoyen el uso de Tamoxifeno más allá de 5 años.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Cuando el citrato de tamoxifeno se utiliza en combinación con anticoagulantes de tipo cumarínico, puede producirse un aumento significativo del efecto anticoagulante. Cuando exista dicha coadministración, se recomienda una cuidadosa monitorización del tiempo de protrombina del paciente.

Existe un mayor riesgo de que se produzcan acontecimientos tromboembólicos cuando se utilizan agentes citotóxicos en combinación con el citrato de tamoxifeno.

El tamoxifeno redujo las concentraciones plasmáticas de letrozol en un 37%.

Se desconoce el efecto del tamoxifeno sobre el metabolismo y la excreción de otros fármacos antineoplásicos, como la ciclofosfamida y otros fármacos que requieren oxidasas de función mixta para su activación.

Se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas de tamoxifeno y N-desmetil tamoxifeno se reducen cuando se coadministran con rifampicina o aminoglutetimida. Se considera que la inducción del metabolismo mediado por el CYP3A4 es el mecanismo por el que se producen estas reducciones; no se han estudiado otros agentes inductores del CYP3A4 para confirmar este efecto.

Una paciente que recibía citrato de tamoxifeno con fenobarbital concomitante presentaba un nivel sérico de tamoxifeno en estado estable inferior al observado en otras pacientes (es decir, 26 ng/mL frente a un valor medio de 122 ng/mL). Sin embargo, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo. La rifampicina indujo el metabolismo del tamoxifeno y redujo significativamente las concentraciones plasmáticas de tamoxifeno en 10 pacientes. La aminoglutetimida reduce las concentraciones plasmáticas de tamoxifeno y N-desmetil tamoxifeno.

La medroxiprogesterona reduce las concentraciones plasmáticas de N-desmetil, pero no de tamoxifeno.

Se ha demostrado que el tratamiento concomitante con bromocriptina eleva el tamoxifeno y el N-desmetil tamoxifeno en suero.

Según los resultados clínicos y farmacocinéticos del ensayo adyuvante con anastrozol, el citrato de tamoxifeno no debe administrarse con anastrozol.

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se notificaron elevaciones de T4 en unas pocas pacientes posmenopáusicas que pueden explicarse por el aumento de la globulina fijadora de tiroideas. Estas elevaciones no se acompañaron de hipertiroidismo clínico.

Se han observado con poca frecuencia variaciones en el índice cariopictórico en los frotis vaginales y diversos grados de efecto de los estrógenos en los frotis de Papanicolaou en pacientes posmenopáusicas a las que se les administró Citrato de Tamoxifeno.

En la experiencia posterior a la comercialización de Citrato de Tamoxifeno, se han notificado casos infrecuentes de hiperlipidemias.

Puede estar indicado el control periódico de los triglicéridos y el colesterol plasmáticos en pacientes con hiperlipidemias preexistentes.

Uso en Embarazo y lactancia:

Ver Advertencias.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

No se ha notificado una sobredosis aguda en humanos. En un estudio de pacientes con cáncer metastásico avanzado en el que se determinó específicamente la dosis máxima tolerada de citrato de tamoxifeno para evaluar el uso de dosis muy altas para revertir la resistencia a múltiples fármacos, se observó neurotoxicidad aguda manifestada por temblores, hiperreflexia, marcha inestable y mareos. Estos síntomas se produjeron a los 3-5 días de iniciar el Citrato de Tamoxifeno y desaparecieron a los

2-5 días de suspender el tratamiento. No se observó ninguna toxicidad neurológica permanente.

Una paciente experimentó una convulsión varios días después de suspender el Citrato de Tamoxifeno y los síntomas neurotóxicos se habían resuelto. Se desconoce la relación

causal de la convulsión con el tratamiento con citrato de tamoxifeno. Las dosis administradas en estos pacientes fueron todas superiores a 400 mg/m² de dosis de carga, seguidas de dosis de mantenimiento de 150 mg/m² de Citrato de Tamoxifeno administradas dos veces al día.

En el mismo estudio, se observó una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma cuando las pacientes recibieron dosis superiores a 250 mg/m² de dosis de carga, seguidas de dosis de mantenimiento de 80 mg/m² de citrato de tamoxifeno administradas dos veces al día. Para una mujer con una superficie corporal de 1,5 m², la dosis mínima de carga y las dosis de mantenimiento administradas a las que se produjeron síntomas neurológicos y cambios en el QT fueron al menos 6 veces superiores con respecto a la dosis máxima recomendada.

No se conoce ningún tratamiento específico para la sobredosis; el tratamiento debe ser sintomático.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L02BA01

Grupo farmacoterapéutico: Terapia endocrina, Antagonistas de hormonas y agentes relacionados, Antiestrógenos.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

El citrato de tamoxifeno es un agente no esteroideo que ha demostrado tener potentes propiedades antiestrogénicas en sistemas de ensayo con animales. Los efectos antiestrogénicos pueden estar relacionados con su capacidad para competir con los estrógenos por los sitios de unión en los tejidos diana, como la mama. En los citosoles derivados de adenocarcinomas de mama humanos, el tamoxifeno compite con el estradiol por la proteína del receptor de estrógeno.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción y distribución

Tras una dosis oral única de 20 mg de Tamoxifeno, se produjo una concentración plasmática máxima media de 40 ng/mL (rango de 35 a 45 ng/mL) aproximadamente 5 horas después de la dosis. El descenso de las concentraciones plasmáticas de Tamoxifeno es bifásico con una semivida de eliminación terminal de unos 5 a 7 días. La concentración plasmática máxima media de N-desmetil Tamoxifeno es de 15 ng/mL (rango de 10 a 20 ng/mL). La administración crónica de 10 mg de Tamoxifeno administrados dos veces al día durante 3 meses a los pacientes da lugar a concentraciones plasmáticas medias en estado estable de 120 ng/mL (rango 67-183 ng/mL) para el Tamoxifeno y 336 ng/mL (rango 148-654 ng/mL) para el N-desmetil Tamoxifeno. Las concentraciones plasmáticas medias en estado estable de Tamoxifeno y N-desmetil Tamoxifeno tras la administración de 20 mg de Tamoxifeno una vez al día durante 3 meses son de 122 ng/mL (rango 71-183 ng/mL) y 353 ng/mL (rango 152-706 ng/mL), respectivamente. Tras el inicio de la terapia, las concentraciones en estado estable del tamoxifeno se alcanzan en unas 4 semanas y las concentraciones en estado estable del N-desmetil tamoxifeno se alcanzan en unas 8 semanas, lo que sugiere una vida media de aproximadamente 14 días para este metabolito. En un estudio cruzado en estado estable de comprimidos de citrato de tamoxifeno de 10 mg administrados dos veces al día frente a un comprimido de citrato de tamoxifeno de 20 mg administrado una vez al día, el comprimido de citrato de tamoxifeno de 20 mg fue bioequivalente a los comprimidos de citrato de tamoxifeno de 10 mg.

Metabolismo

El tamoxifeno se metaboliza ampliamente tras su administración oral. El N-desmetil tamoxifeno es el principal metabolito encontrado en el plasma de los pacientes. La actividad

biológica del N- desmetiltamoxifeno parece ser similar a la del tamoxifeno. El 4-hidroxitamoxifeno y un derivado alcohólico primario de cadena lateral del tamoxifeno se han identificado como metabolitos menores en el plasma. El tamoxifeno es un sustrato del citocromo P-450 3A, 2C9 y 2D6, y un inhibidor de la glicoproteína P.

Excreción

Los estudios realizados en mujeres que recibieron 20 mg de Tamoxifeno 14C han demostrado que aproximadamente el 65% de la dosis administrada se excretó del cuerpo durante un período de 2 semanas, siendo la excreción fecal la principal vía de eliminación. El fármaco se excreta principalmente en forma de conjugados polares, y el fármaco inalterado y los metabolitos no conjugados representan menos del 30% de la radiactividad fecal total.

Poblaciones especiales

No se han determinado los efectos de la edad, el sexo y la raza en la farmacocinética del Tamoxifeno. No se han determinado los efectos de la función hepática reducida sobre el metabolismo y la farmacocinética de Tamoxifeno.

Pacientes pediátricos

La farmacocinética del Tamoxifeno y del N-desmetil Tamoxifeno se caracterizó mediante un análisis farmacocinético poblacional con muestras escasas por paciente obtenidas de 27 pacientes pediátricas de 2 a 10 años de edad inscritas en un estudio diseñado para evaluar la seguridad, la eficacia y la farmacocinética del citrato de Tamoxifeno en el tratamiento del Síndrome de McCune-Albright. Se incluyeron en el análisis los datos ricos de dos ensayos farmacocinéticos de citrato de tamoxifeno en los que participaron 59 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama para determinar el modelo farmacocinético estructural del tamoxifeno. Un modelo de un compartimento proporcionó el mejor ajuste a los datos.

En los pacientes pediátricos, la concentración plasmática máxima en estado estable (C_{ss} , max) y el AUC fueron de 187 ng/mL y 4110 ng hr/mL, respectivamente, y la C_{ss} , max se produjo aproximadamente 8 horas después de la dosis. El aclaramiento (CL/F) ajustado al peso corporal en las pacientes pediátricas fue aproximadamente 2,3 veces mayor que en las pacientes con cáncer de mama. En la cohorte más joven de pacientes pediátricas (2-6 años), el CL/F fue 2,6 veces mayor; en la cohorte de mayor edad (7-

10,9 años) el CL/F fue aproximadamente 1,9 veces mayor. La exposición al N-desmetiltamoxifeno fue comparable entre los pacientes pediátricos y los adultos. La seguridad y la eficacia del citrato de tamoxifeno en niñas de 2 a 10 años con síndrome de McCune-Albright y pubertad precoz no se han estudiado más allá de un año de tratamiento. No se han establecido los efectos a largo plazo del tratamiento con citrato de tamoxifeno en niñas. En adultos tratados con citrato de tamoxifeno se ha observado un aumento de la incidencia de neoplasias uterinas, accidentes cerebrovasculares y embolia pulmonar.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 10 de diciembre de 2021.