

**Citrato de Tamoxifeno**

**EMS S/A**

**Comprimido revestido**

**10 e 20 mg**

## I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### **citrato de tamoxifeno**

"Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999".

### **APRESENTAÇÕES**

Comprimido revestido de 10 mg e 20 mg. Embalagens contendo 10, 30, 40, 60 100\*, 200\*\* e 250\*\* comprimidos.

\* Embalagem fracionável

\*\* Embalagem hospitalar

### **VIA ORAL**

#### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém:

citrato de tamoxifeno\*.....10 mg

excipientes\*\* q.s.p.....1 com. rev.

\* Cada 15,20 mg de citrato de tamoxifeno equivalem a 10,00 mg de tamoxifeno.

\*\* lactose monoidratada, amido pré-gelatinizado, povidona, croscamelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose + macrogol + dióxido de titânio.

Cada comprimido revestido contém:

citrato de tamoxifeno\*.....20 mg

excipientes\*\* q.s.p.....1 com. rev.

\* Cada 30,40 mg de citrato de tamoxifeno equivalem a 20,00 mg de tamoxifeno.

\*\* lactose monoidratada, amido pré-gelatinizado, povidona, croscamelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose + macrogol + dióxido de titânio.

## II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### **1. INDICAÇÕES**

O **citrato de tamoxifeno** é indicado para o tratamento do câncer de mama.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

O tamoxifeno adjuvante reduziu significativamente a recorrência do câncer de mama ( $p < 0,00001$ ) e aumentou a sobrevida em 10 anos ( $p < 0,0003$ ) quando comparado ao não tratamento (controle) em mais de 30.000 mulheres com câncer de mama inicial com receptor de estrógeno positivo ou desconhecido. O tratamento demonstrou ser significativamente mais eficaz quando administrado por 5 anos do que por 1 ou 2 anos. Esses benefícios parecem ocorrer independentemente da idade, status da menopausa, dose de tamoxifeno (geralmente 20 mg) e esquema de quimioterapia administrado. Em mulheres com tumor receptor de estrógeno negativo, os efeitos do tamoxifeno na recorrência da doença e sobrevida parecem ser pequenos. Entretanto, independente do status do receptor hormonal, o tamoxifeno reduziu significativamente a incidência do câncer de mama contralateral ( $p < 0,00001$ ) também com mais eficácia quando administrado por 5 anos (Patterson J et al. Breast Cancer Res Treat 1982; 2: 363-374).

Benefícios do tratamento com tamoxifeno no câncer de mama avançado foram demonstrados por um estudo que analisou dados de 36 publicações e mostrou que 47% das pacientes com doença receptor de estrógeno positivo e 10% das pacientes com doença receptor de estrógeno negativo apresentaram taxas de resposta objetiva (resposta completa + resposta parcial). Quando o critério de doença estável foi incluído, os resultados aumentaram para 62% e 27%, respectivamente (Patterson J et al. Breast Cancer Res Treat 1982; 2: 363-374).

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades Farmacodinâmicas**

O **citrato de tamoxifeno** é um trifeniletileno não-esteróide que apresenta um espectro complexo de efeitos farmacológicos, tanto antagonista quanto agonista do estrógeno, nos diferentes tecidos. Em pacientes com câncer de mama, o tamoxifeno age primariamente como um antiestrogênico, em nível tumoral, prevenindo a ligação do estrógeno ao seu receptor.

Em tumores mamários com receptor de estrogênio positivo/desconhecido, o uso de tamoxifeno adjuvante reduziu significativamente a recidiva da doença e aumentou a sobrevida em 10 anos, alcançando um efeito significativamente maior com 5 anos de tratamento em comparação a 1 ou 2 anos de tratamento.

Esses benefícios parecem ser independentes da idade, da fase da menopausa, da dose de tamoxifeno e da quimioterapia adicional. Clinicamente, sabe-se que o tamoxifeno leva à redução, na ordem de 10-20%, dos níveis de colesterol total no sangue e de lipoproteínas de baixa densidade em mulheres na pós-menopausa. Adicionalmente, tem sido relatado que o tamoxifeno pode manter a densidade mineral óssea em pacientes na pós-menopausa.

Um estudo clínico não controlado foi realizado com um grupo heterogêneo de 28 meninas com idades entre 2 a 10 anos e Síndrome de McCune Albright (SMA), as quais receberam 20 mg de tamoxifeno uma vez ao dia por até 12 meses. Entre as pacientes que relataram sangramento vaginal durante o período pré-estudo, 62% (13 das 21 pacientes) não relataram sangramento durante o período de 6 meses e 33% (7 das 21 pacientes) relataram não ter sangramento vaginal durante todo o estudo. O volume médio uterino aumentou após 6 meses de tratamento e dobrou no término do estudo de um ano. Apesar deste achado estar de acordo com as Propriedades Farmacodinâmicas de tamoxifeno, uma relação causal não foi estabelecida (ver item Advertências). Não há dados de segurança do uso a longo prazo em crianças. Em particular, os efeitos a longo prazo de tamoxifeno no crescimento, puberdade e desenvolvimento em geral, não foram estudados.

#### **Propriedades Farmacocinéticas**

Após administração oral, o tamoxifeno é absorvido rapidamente, atingindo concentrações séricas máximas em 4 a 7 horas. As concentrações no estado de equilíbrio dinâmico (cerca de 300 ng/mL) são alcançadas após 4 semanas de tratamento com 40 mg

diários. O tamoxifeno apresenta alta ligação proteica à albumina sérica (>99%). O metabolismo dá-se por hidroxilação, desmetilação e conjugação, originando vários metabólitos, os quais possuem perfil farmacológico semelhante ao do fármaco inalterado, contribuindo, assim, para o efeito terapêutico. A excreção ocorre principalmente através das fezes, e a meia-vida de eliminação é de aproximadamente 7 dias, calculada para o fármaco em si, enquanto que para o N-desmetiltamoxifeno, o principal metabólito circulante, é de 14 dias.

Em um estudo clínico no qual meninas com idades entre 2 e 10 anos e Síndrome de McCune Albright (SMA) receberam 20 mg de tamoxifeno uma vez ao dia por até 12 meses, observou-se diminuição da depuração e aumento na exposição (AUC) idade-dependente (com valores de AUC até 50% maiores nas pacientes mais jovens), comparado com adultos.

#### Dados de segurança pré-clínica

O tamoxifeno não demonstrou ser mutagênico em testes *in vitro* e *in vivo*. O tamoxifeno foi genotóxico em alguns testes *in vitro* e em testes *in vivo* em roedores. Tumores gonadais e hepáticos em ratos recebendo tamoxifeno foram relatados em estudos a longo prazo. A relevância clínica desses achados não foi estabelecida. Há uma grande experiência clínica com o uso de tamoxifeno.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

O **citrato de tamoxifeno** não deve ser administrado durante a gravidez. Houve relato de um pequeno número de abortos espontâneos, defeitos congênitos e morte fetal após o uso de **cittrato de tamoxifeno** em gestantes, apesar de nenhuma relação causal ter sido estabelecida (ver item Advertências).

O **cittrato de tamoxifeno** não deve ser administrado em pacientes com hipersensibilidade prévia ao produto ou a qualquer um dos seus componentes

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A menstruação é suprimida em uma proporção de mulheres no período pré-menopausa em tratamento com **cittrato de tamoxifeno**. Foi relatado um aumento na incidência de câncer endometrial e sarcoma uterino (a maioria maligno, associado a tumores de Mullerian) associado ao tratamento com **cittrato de tamoxifeno**. O mecanismo é desconhecido, mas pode estar relacionado às propriedades estrogênicas de **cittrato de tamoxifeno**. Qualquer mulher recebendo ou que já tenha tomado **cittrato de tamoxifeno**, e que relate sintomas ginecológicos anormais, especialmente sangramento vaginal, deve ser investigada de imediato.

Em pacientes com angioedema hereditário, **cittrato de tamoxifeno** pode induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema.

A ocorrência de segundos tumores primários em outros locais além do endométrio e da mama contralateral, foi relatada em estudos clínicos com pacientes que haviam recebido tamoxifeno como tratamento para câncer de mama. Nenhuma relação foi estabelecida e a significância clínica dessas observações não está clara.

O **cittrato de tamoxifeno** pode aumentar o risco de complicações microvasculares do enxerto em cirurgias tardias de reconstrução de mama.

Em um estudo clínico não controlado com 28 meninas com idades entre 2 a 10 anos e Síndrome de McCune Albright (SMA), as quais receberam 20 mg de tamoxifeno uma vez ao dia por até 12 meses, o volume médio uterino aumentou após 6 meses de tratamento e dobrou no término do estudo de um ano. Apesar deste achado estar de acordo com as Propriedades Farmacodinâmicas de tamoxifeno, uma relação causal não foi estabelecida (ver item Propriedades Farmacodinâmicas).

#### Categoria de risco na gravidez: D.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

O **cittrato de tamoxifeno** não deve ser administrado durante a gravidez. Houve relato de um pequeno número de abortos espontâneos, defeitos congênitos e morte fetal após o uso de **cittrato de tamoxifeno** em gestantes, apesar de nenhuma relação causal ter sido estabelecida.

As pacientes devem ser advertidas para não engravidarem durante o tratamento com **cittrato de tamoxifeno** e por 9 meses após o término da terapia e devem fazer uso de métodos contraceptivos de barreira ou outros não-hormonais, se forem sexualmente ativas. As mulheres em período pré-menopausa devem ser cuidadosamente examinadas antes do tratamento para excluir a gravidez. As mulheres devem ser informadas dos riscos potenciais para o feto, caso elas engravidem durante o tratamento com **cittrato de tamoxifeno** ou dentro de 9 meses após o término da terapia.

#### Lactação

Não se sabe se **cittrato de tamoxifeno** é excretado no leite materno e, por esta razão, não é recomendado durante a lactação. A decisão entre suspender a amamentação ou descontinuar **cittrato de tamoxifeno** deve levar em consideração a importância do medicamento para a mãe.

#### Carcinogenicidade e Teratogenicidade

Estudos de toxicidade reprodutiva em ratos, coelhos e macacos não demonstraram potencial teratogênico.

Em modelos de desenvolvimento do trato reprodutor fetal em roedores, o tamoxifeno foi associado com alterações similares àquelas causadas por estradiol, etinilestradiol, clomifeno e dietilestilbestrol (DES). Apesar da relevância clínica dessas alterações ser desconhecida, algumas delas, especialmente a adenose vaginal, são similares àquelas observadas em mulheres jovens que foram expostas ao DES in útero e que apresentam risco de 1 em 1.000 de desenvolver carcinoma de células claras de vagina ou colo uterino. Somente um pequeno número de mulheres grávidas foi exposto ao tamoxifeno. Tal exposição não foi relatada como causa subsequente de adenose vaginal ou carcinoma de células claras de vagina ou colo uterino em mulheres jovens que foram expostas in útero ao tamoxifeno.

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:** é improvável que **cittrato de tamoxifeno** prejudique a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Entretanto, foi relatada fadiga com o uso de **cittrato de tamoxifeno**. Deve-se recomendar cautela a paciente ao dirigir veículos e operar máquinas, enquanto este sintoma persistir.

**Este medicamento contém lactose (121,3 mg/comprimido de citrato de tamoxifeno 10 mg e 242,6 mg/comprimido de citrato de tamoxifeno 20 mg).**

**Este medicamento pode causar doping.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Quando **citrato de tamoxifeno** é usado em combinação com anticoagulantes do tipo cumarínico, pode ocorrer um aumento significativo do efeito anticoagulante. Nos casos em que a administração concomitante for iniciada, recomenda-se monitorização cuidadosa da paciente.

Quando **citrato de tamoxifeno** é usado em combinação com agentes citotóxicos, há risco aumentado de ocorrência de eventos tromboembólicos (ver item Reações Adversas a Medicamentos).

O uso de tamoxifeno em combinação com um inibidor da aromatase como terapia adjuvante não mostrou melhora da eficácia comparado ao tamoxifeno administrado isoladamente.

A principal via de metabolismo conhecida para o tamoxifeno em humanos é a desmetilação, catalisada pela enzima CYP3A4. A interação farmacocinética com a CYP3A4 induzida por rifampicina, mostrando uma redução nos níveis plasmáticos de tamoxifeno tem sido relatada na literatura. A relevância deste fato para a prática clínica não é conhecida.

Tem sido relatada na literatura a interação farmacocinética com inibidores da CYP2D6 mostrando uma redução nos níveis plasmáticos do metabólito ativo do tamoxifeno, 4-hidroxi-N-desmetiltamoxifeno (endoxifeno). A relevância deste fato para a prática clínica não é conhecida. Tem sido relatada a redução da eficácia de tamoxifeno quando usado concomitantemente com alguns antidepressivos SSRI (por exemplo, paroxetina).

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### Características do produto

Comprimidos revestidos na cor branca, circular, biconvexo e liso.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O **citrato de tamoxifeno** deve ser administrado por via oral, com água, de preferência no mesmo horário todos os dias.

**Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

### Posologia:

#### Adultos (inclusive idosos):

No início da doença, recomenda-se que o tratamento com **citrato de tamoxifeno** se estenda por não menos do que 5 anos. A duração ótima do tratamento com **citrato de tamoxifeno** ainda não foi estabelecida.

A dose diária recomendada de **citrato de tamoxifeno** é de 20 mg, em dose única diária ou fracionada em duas doses (2 comprimidos de 10 mg). Não ocorrendo resposta satisfatória após 1 ou 2 meses, deve-se aumentar a dose para 20 mg 2 vezes ao dia.

Se a paciente esquecer de tomar o comprimido de **citrato de tamoxifeno**, a medicação só deve ser tomada se faltar mais de 12 horas para a próxima dose.

#### Crianças

O uso de **citrato de tamoxifeno** em crianças não é recomendado, pois a segurança e a eficácia não foram estabelecidas (ver itens Propriedades Farmacodinâmicas e Propriedades Farmacocinéticas).

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

A menos que especificado, as categorias de frequência foram calculadas a partir do número de eventos adversos relatados em estudo de fase III realizado em 9366 mulheres no período pós-menopausa com câncer de mama operável tratadas por 5 anos e, a menos que especificado, não foi contada a frequência dentro do grupo de tratamento comparativo ou se o investigador considerou estar relacionado com a medicação em estudo.

A tabela abaixo descreve as reações adversas apresentadas com o uso de **citrato de tamoxifeno**:

Frequência	Sistemas	Reações Adversas
Muito comum (≥ 10%)	Alterações gastrointestinais	Náusea
	Alterações no metabolismo e nutrição	Retenção de líquidos

	<p>Alterações do sistema reprodutivo e mamas</p> <p>Alterações na pele e tecidos subcutâneos</p> <p>Alterações vasculares</p> <p>Alterações gerais e estado do local de administração</p> <p>Distúrbios psiquiátricos</p>	<p>Sangramento vaginal e corrimento vaginal</p> <p>Erupção cutânea</p> <p>Fogachos</p> <p>Fadiga</p> <p>Depressão</p>
<b>Comum (≥ 1 - &lt; 10%)</b>	<p>Alterações no sistema sanguíneo e linfático</p> <p>Alterações de visão</p> <p>Alterações no sistema imunológico</p> <p>Investigações</p> <p>Alterações musculoesqueléticas e no tecido conjuntivo</p> <p>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas</p> <p>Alterações do sistema nervoso</p> <p>Alterações do sistema reprodutivo e mamas</p> <p>Alterações na pele e tecidos subcutâneos</p> <p>Alterações gastrointestinais</p> <p>Alterações hepatobiliares</p> <p>Múltiplo termos COS (classe de órgãos e sistemas)</p>	<p>Anemia</p> <p>Catarata e retinopatia</p> <p>Reações de hipersensibilidade</p> <p>Elevação dos níveis de triglicérides</p> <p>Cãibras e mialgia</p> <p>Miomas uterinos</p> <p>Eventos cerebrovasculares isquêmicos, cefaleia, delírios e distúrbios sensoriais (incluindo parestesia e disgeusia)</p> <p>Prurido vulvar, alterações endometriais (incluindo hiperplasia e pólipos)</p> <p>Alopécia</p> <p>Vômito, diarreia e constipação</p> <p>Alterações nas enzimas hepáticas e esteatose</p> <p>Eventos tromboembólicos (incluindo trombose venosa profunda, trombose microvascular e embolia pulmonar)</p>
<b>Incomum (≥ 0,1 - &lt; 1%)</b>	<p>Alterações no sistema sanguíneo e linfático</p> <p>Alterações de visão</p> <p>Alterações gastrointestinais</p> <p>Alterações no metabolismo e nutrição</p> <p>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas</p> <p>Alterações respiratórias, torácicas e no mediastino</p> <p>Alterações hepatobiliares</p>	<p>Trombocitopenia e leucopenia</p> <p>Alterações visuais</p> <p>Pancreatite</p> <p>Hipercalemia (em pacientes com metástase óssea)</p> <p>Câncer endometrial</p> <p>Pneumonite intersticial</p> <p>Cirrose do fígado</p>
<b>Rara (≥ 0,01 - &lt; 0,1%)</b>	<p>Alterações no sistema sanguíneo e linfático</p> <p>Alterações de visão</p> <p>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)</p> <p>Alterações do sistema reprodutivo e mamas</p> <p>Alterações do sistema nervoso</p> <p>Alterações hepatobiliares</p> <p>Alterações na pele e tecidos subcutâneos</p>	<p>Neutropenia<sup>a</sup> e agranulocitose<sup>a</sup></p> <p>Alterações na córnea e neuropatia óptica<sup>a</sup></p> <p>Sarcoma uterino (principalmente tumores malignos mistos de Müller)<sup>a</sup></p> <p>Endometriose<sup>a</sup>, edema ovariano cístico<sup>a</sup>, pólipos vaginais<sup>a</sup> e tumor Flare<sup>a</sup></p> <p>Neurite óptica</p> <p>Hepatite, colestase<sup>a</sup>, insuficiência hepática<sup>a</sup>, lesão hepatocelular<sup>a</sup> e necrose hepática<sup>a</sup></p> <p>Angioedema, síndrome de Steven Johnson<sup>a</sup>, necrólise epidérmica, vasculite cutânea<sup>a</sup>, pênfigo bolhoso<sup>a</sup> e eritema multiforme<sup>a</sup></p>
<b>Muito rara (&lt; 0,001%)</b>	<p>Alterações na pele e tecidos subcutâneos</p> <p>Alterações congênitas, familiares e genéticas</p> <p>Complicações de procedimento, lesão e intoxicação</p>	<p>Lúpus eritematoso cutâneo<sup>b</sup></p> <p>Porfiria cutânea tardia<sup>b</sup></p> <p>Re-exacerbação do quadro dermatológico decorrente da</p>

		radiotoxicidade <sup>b)</sup>
<b>Desconhecida</b>	Pele e tecido subcutâneo	Exacerbação de angioedema hereditário

<sup>a)</sup> Esta reação adversa não foi relatada no braço do estudo com tamoxifeno (n = 3094) acima referido; no entanto, foi relatada em outros estudos ou em outras fontes. A frequência foi calculada usando o limite superior do intervalo de confiança de 95% para a estimativa do ponto (baseada em 3/X, onde X representa o tamanho total da amostra (por exemplo, 3094). Isto é calculado como 3/3094 o que equivale a uma categoria de frequência "rara".

<sup>b)</sup> O evento não foi observado em outros estudos clínicos principais. A frequência foi calculada usando o limite superior do intervalo de confiança de 95% para a estimativa do ponto (baseada em 3/X, onde X representa o tamanho da amostra total de 13357 pacientes nos estudos clínicos principais). Isto é calculado como 3/13357 o que equivale a uma categoria de frequência "muito rara".

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

### 10. SUPERDOSE

Teoricamente, a superdosagem pode causar aumento das reações adversas mencionadas acima. As observações em animais demonstraram que a superdosagem acentuada (100-200 vezes maior que a dose diária recomendada) pode produzir efeitos estrogênicos.

**Houve relatos na literatura de que citrato de tamoxifeno administrado várias vezes na dose padrão pode estar associado com prolongamento do intervalo QT do ECG.**

Não há antídoto específico para a superdosagem, devendo o tratamento ser sintomático.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### III. DIZERES LEGAIS

Reg. M.S. nº 1.0235.1241

Farm. Resp.: Dr<sup>a</sup> Telma Elaine Spina

CRF-SP nº 22.234

### EMS S/A.

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, km 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP

CEP: 13.186-901

CNPJ: 57.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: 0800-019 19 14

[www.ems.com.br](http://www.ems.com.br)

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Esta bula foi atualizada conforme bula padrão aprovada pela ANVISA em 17/06/2021.

**Bula-prof-700579-EMS**

**Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/03/2018	0205374/18-8	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula– RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimido revestido de 10 mg e 20 mg, embalagem contendo 10, 30, 40, 60 100*, 200** e 250** * EMB FRAC **EMB HOSP
26/04/2021	1595039/21-5	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Reações Adversas Cuidados de armazenamento do medicamento Advertências e precauções Dizeres legais	VPS	Comprimido revestido de 10 mg e 20 mg, embalagem contendo 10, 30, 40, 60 100*, 200** e 250** * EMB FRAC **EMB HOSP
							O que devo saber antes de usar este medicamento? Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Dizeres legais	VP	
09/08/2021		(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Advertências e Precauções Reações Adversas	VPS	Comprimido revestido de 10 mg e 20 mg, embalagem contendo 10, 30, 40, 60 100*, 200** e 250**  * EMBFRAC  **EMB HOSP
							O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais males este medicamento pode me causar?	VP	