

Modelo de Bula – AstraZeneca

D) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NOLVADEX[®]
NOLVADEX[®] - D

citrato de tamoxifeno

10 mg e 20 mg

FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES COMERCIALIZADAS

Comprimidos revestidos de 10 mg. Via oral. Embalagem com 30 comprimidos.
Comprimidos revestidos de 20 mg. Via oral. Embalagem com 30 comprimidos.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de **NOLVADEX** contém:

citrato de tamoxifeno 15,2 mg

(equivale a tamoxifeno 10 mg)

Excipientes q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: amido de milho, croscarmelose sódica, dióxido de titânio, estearato de magnésio, gelatina, hipromelose, lactose e macrogol 300.

Cada comprimido de **NOLVADEX-D** contém:

citrato de tamoxifeno 30,4 mg

(equivale a tamoxifeno 20 mg)

Excipientes q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: amido de milho, croscarmelose sódica, dióxido de titânio, estearato de magnésio, gelatina, hipromelose, lactose e macrogol 300.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O uso contínuo de **NOLVADEX** inibe o crescimento do câncer de mama.

2. POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

NOLVADEX é indicado para o tratamento do câncer de mama.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contra-indicações

Você não deve utilizar **NOLVADEX** nas seguintes situações:

- Alergia ao citrato de tamoxifeno ou a qualquer um dos componentes do medicamento.

- Em caso de gravidez, se estiver tentando engravidar ou amamentando.

Advertências

NOLVADEX deve ser utilizado com cuidado nas seguintes situações:

- Em pacientes pré-menopáusicas, pois a menstruação pode ser interrompida.
- Em pacientes que usam métodos contraceptivos hormonais para evitar a gravidez, pois alguns podem afetar o efeito de **NOLVADEX**.
- Em pacientes com sangramento vaginal ou outros sintomas ginecológicos (como dor pélvica) que estejam tomando ou que já tenham tomado **NOLVADEX**. Podem ocorrer algumas alterações na parede do útero (endométrio), incluindo câncer.

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

O uso de NOLVADEX/ NOLVADEX-D em crianças não é recomendado, pois a segurança e a eficácia não foram estabelecidas.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Precauções

Não se espera que **NOLVADEX** afete a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Interações medicamentosas

NOLVADEX deve ser utilizado com cuidado nas seguintes situações:

- Em pacientes em uso de medicamentos anticoagulantes como a varfarina para prevenir coágulos de sangue.
- Em pacientes em tratamento quimioterápico.
- Em pacientes em tratamento com rifampicina.

NOLVADEX não deve ser utilizado ao mesmo tempo com inibidores da aromatase como anastrozol, letrozol e exemestano.

4. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Aspecto físico

- **NOLVADEX 10 mg** é apresentado na forma de comprimidos redondos e de cor branca ou quase branca.
- **NOLVADEX-D 20 mg** é apresentado na forma de comprimidos octagonais e de cor branca ou quase branca.

Características organolépticas

Ver aspecto físico.

Dosagem

A dose diária recomendada de **NOLVADEX** é de 20 mg por via oral, em dose única ou fracionada (2 comprimidos de 10 mg).

Caso você esqueça de tomar o comprimido de **NOLVADEX**, você só pode tomar este comprimido que foi esquecido se estiver faltando mais de 12 horas para tomar a dose do dia seguinte.

Como usar

Os comprimidos de **NOLVADEX** devem ser tomados inteiros, com água, de preferência no mesmo horário todos os dias. **Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

5. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Podem ocorrer as seguintes reações adversas:

- Muito comum: ondas de calor.
- Comum: derrame cerebral, entupimento de veias profundas da perna e do pulmão, sangramento vaginal, corrimento vaginal, coceira na vagina, alterações da parede do útero (incluindo espessamento e pólipos), intolerância gastrointestinal (transtornos estomacais, incluindo enjôo e vômito), queda de cabelo, erupções cutâneas (erupções na pele ou coceira ou descamação da pele), dor de cabeça, tonturas, vermelhidão da área do tumor, retenção de líquidos (possivelmente vistos como tornozelos inchados) e câibras.
- Incomum: catarata, retinopatia, miomas uterinos (que também podem ser vistos como desconforto pélvico ou sangramento vaginal), câncer de endométrio (revestimento interno da parede do útero), reações alérgicas, diminuição anormal do número de plaquetas no sangue, diminuição do número de leucócitos no sangue, diminuição anormal do número de neutrófilos no sangue, anemia, alterações nas taxas de enzimas do fígado e elevação de triglicérides.
- Rara: alterações na córnea, doenças e inflamações do nervo óptico, sarcoma uterino (tumores malignos), endometriose, cistos ovarianos, pancreatite (inflamação do pâncreas), fígado gorduroso, diminuição do fluxo da bile, hepatite e elevação da quantidade de cálcio no sangue.
- Muito Rara: inflamação dos pulmões, que podem apresentar sintomas como pneumonia, falta de ar e tosse; alterações graves na pele (como vermelhidão, bolhas e descamação).

Você deve parar de tomar **NOLVADEX** e procurar o seu médico imediatamente nas seguintes situações:

- Se tiver dificuldade para respirar com a presença ou não de inchaço na face, lábios, língua e/ou garganta.
- Se tiver inchaço na face, lábios, língua e/ou garganta causando dificuldade para engolir.
- Se você tiver inchaço nas mãos, pés ou tornozelos.
- Se você tiver vermelhidão na pele.

6. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Em caso de ingestão de uma quantidade de medicamento maior do que a prescrita pelo seu médico, você deve contatá-lo imediatamente.

Não existe tratamento específico para o caso de superdosagem com **NOLVADEX** e, teoricamente, a superdosagem pode causar aumento das reações adversas mencionadas.

7. ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

NOLVADEX deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Todo medicamento deve ser mantido em sua embalagem original até o momento do uso.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

NOLVADEX 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, é sabido 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. A droga apresenta alta ligação protéica 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 original, contribuindo, assim, para o efeito terapêutico. A excreção ocorre principalmente através das fezes e a meia-vida de eliminação de aproximadamente 7 dias foi calculada para o

fármaco em si, enquanto que para o N-desmetiltamoxifeno, o principal metabólito circulante, é de 14 dias.

Em um estudo clínico onde 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, houve uma diminuição da depuração da área sob a curva (AUC) idade-dependente, e um aumento na exposição (com valores até 50% maiores que 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.

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 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 contra-lateral ($p < 0,00001$) 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. INDICAÇÕES

NOLVADEX é indicado para o tratamento do câncer de mama.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

NOLVADEX 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 **NOLVADEX** em gestantes, apesar de nenhuma relação causal ter sido estabelecida (ver item Advertências).

NOLVADEX não deve ser administrado em pacientes com hipersensibilidade prévia ao produto ou a qualquer um dos seus componentes.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Modo de usar

NOLVADEX deve ser administrado por via oral, com água, de preferência no mesmo horário todos os dias. **Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

Cuidados de conservação depois de aberto

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Todo medicamento deve ser mantido em sua embalagem original até o momento do uso.

6. POSOLOGIA

Adultas (inclusive idosas):

A dose diária recomendada de **NOLVADEX** é de 20 mg por via oral, em dose única ou fracionada (2 comprimidos de 10 mg), de preferência no mesmo horário todos os dias. 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 **NOLVADEX**, a medicação só deve ser tomada se faltar mais de 12 horas para a próxima dose.

Cada comprimido de **NOLVADEX** contendo 15,2 mg de citrato de tamoxifeno equivale a 10 mg de tamoxifeno.

Cada comprimido de **NOLVADEX-D** contendo 30,4 mg de citrato de tamoxifeno equivale a 20 mg de tamoxifeno.

Crianças: o uso de **NOLVADEX/ NOLVADEX-D** em crianças não é recomendado, pois a segurança e a eficácia não foram estabelecidas (ver itens Propriedades Farmacodinâmicas e Propriedades Farmacocinéticas).

7. ADVERTÊNCIAS

A menstruação é suprimida em certa proporção de mulheres pré-menopáusicas que estejam em tratamento com **NOLVADEX**.

Foi relatado um aumento na incidência de câncer endometrial e sarcoma uterino (a maioria maligno, associado a tumores de Mullerian) associado ao tratamento com **NOLVADEX**. O mecanismo é desconhecido, mas pode estar relacionado às propriedades estrogênicas de **NOLVADEX**. Qualquer mulher recebendo ou que já tenha tomado **NOLVADEX**, e que relate sintomas ginecológicos anormais, especialmente sangramento vaginal, deve ser investigada de imediato.

A ocorrência de segundos tumores primários em outros locais além do endométrio e da mama contra-lateral, 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.

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).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: não há evidências de que **NOLVADEX** resulte no prejuízo dessas atividades.

Uso durante a gravidez e lactação:

Categoria de risco na gravidez: D.

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

Houve relato de um pequeno número de abortos espontâneos, defeitos congênitos e morte fetal após

uso de **NOLVADEX** em gestantes, apesar de nenhuma relação causal ter sido estabelecida. 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 descobertas ser desconhecida, algumas delas, especialmente a adenose vaginal, são similares àquelas observadas em mulheres jovens que foram expostas ao DES *in utero* 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 foram expostas ao tamoxifeno. Tal exposição não foi relatada como causadora de subsequente adenose vaginal ou carcinoma de células claras de vagina ou colo uterino em mulheres jovens que foram expostas *in utero* ao tamoxifeno.

As pacientes devem ser advertidas para não engravidarem durante o tratamento com **NOLVADEX** e devem fazer uso de métodos contraceptivos de barreira ou outros não-hormonais, se forem sexualmente ativas. As mulheres em período pré-menopáusico 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 **NOLVADEX** ou dentro de 2 meses após o término da terapia.

Não se sabe se **NOLVADEX** é excretado no leite materno e, por esta razão, a droga não é recomendada durante a lactação. A decisão entre suspender a amamentação ou descontinuar **NOLVADEX** deve levar em consideração a importância do fármaco para a mãe.

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Ver item Posologia.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Quando **NOLVADEX** 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 **NOLVADEX** 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.

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

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

FREQUÊNCIA	SISTEMAS	REAÇÕES ADVERSAS
Muito comum (> 10%)	Alterações vasculares	Fogachos*
Comum (> 1 - ≤ 10%)	Alterações vasculares	Eventos cerebrovasculares isquêmicos; Eventos

		tromboembólicos, incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar (o risco aumenta quando usado em combinação com agentes citotóxicos)
	Alterações do sistema reprodutivo	Sangramento vaginal*; Corrimento vaginal*; Prurido vulvar*; Alterações endometriais (incluindo hiperplasia e pólipos)
	Alterações gastrointestinais	Intolerância gastrointestinal*
	Alterações dermatológicas	Alopécia*; Erupções cutâneas
	Alterações do sistema nervoso	Cefaléia*; Tonturas*
	Alterações gerais	Hiperemia na área do tumor*; Retenção de líquidos*
	Alterações músculo-esqueléticas	Cãibras
Incomum (> 0,1 - ≤ 1%)	Alterações oftalmológicas	Catarata; Retinopatia
	Alterações do sistema reprodutivo	Miomas uterinos; Câncer endometrial
	Alterações gerais	Hipersensibilidade, incluindo angioedema
	Alterações Laboratoriais	Trombocitopenia (geralmente até 80.000 – 90.000 por mm ³ , ou ocasionalmente inferior); Leucopenia; Neutropenia; Anemia; Alterações nas taxas de enzimas hepáticas; Elevação dos níveis séricos de triglicérides
Rara (> 0,01 - ≤ 0,1%)	Alterações oftalmológicas	Alterações corneanas; Neuropatia óptica; Neurite óptica (em um pequeno número de casos pode ocorrer cegueira)
	Alterações do sistema reprodutivo	Sarcoma uterino (na maioria malignos associados à tumores de Mullerian); Endometriose; Cistos ovarianos
	Alterações	Pancreatite

	gastrointestinais	
	Alterações hepato-biliares	Esteatose; Colestase; Hepatite
	Alterações Laboratoriais	Hipercalcemia, não incluindo hiperemia na área do tumor (em um pequeno número de pacientes com metástases ósseas)
Muito rara ($\leq 0,001\%$)	Alterações pulmonares	Pneumonite intersticial
	Alterações dermatológicas	Eritema multiforme; Síndrome de Stevens-Johnson; Pênfigo bolhoso

* Quando tais efeitos colaterais são graves, eles podem ser controlados por uma simples redução da dosagem (dentro da variação de dose recomendada), sem prejuízo para o controle da doença.

11. 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 **NOLVADEX** 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.

12. ARMAZENAGEM

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

IV) DIZERES LEGAIS

NOLVADEX 10 mg com 30 comprimidos: ANVISA/MS – 1.1618.0036.006-4

NOLVADEX -D 20 mg com 30 comprimidos: ANVISA/MS – 1.1618.0036.008-0

Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097

Fabricado por: AstraZeneca UK Limited - Macclesfield – Cheshire - Reino Unido

Importado e embalado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Indústria Brasileira

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

Logo do SAC: 0800-0145578

CDS 04/07

Setembro/07