

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Tamoxifeno Farmoz 10 mg comprimidos  
Tamoxifeno Farmoz 20 mg comprimidos

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tamoxifeno Farmoz 10 mg comprimidos contém citrato de tamoxifeno equivalente a 10 mg de tamoxifeno.

Excipiente(s):

Lactose mono-hidratada - 111,02 mg

Tamoxifeno Farmoz 20 mg comprimidos contém citrato de tamoxifeno equivalente a 20 mg de tamoxifeno.

Excipiente(s):

Lactose mono-hidratada - 101,58 mg

Vermelho Ponceau 4R (E124) - 0,19 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Tamoxifeno Farmoz 10 mg Comprimidos e Tamoxifeno Farmoz 20 mg Comprimidos estão indicados no tratamento da neoplasia da mama.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos (incluindo doentes idosas): 20 a 40 mg administrados em toma única diária ou duas vezes por dia. Na fase inicial da doença, recomenda-se actualmente que a terapêutica não seja administrada por um período inferior a 5 anos. A duração óptima da terapêutica não está ainda determinada.

Crianças: não aplicável.

#### 4.3 Contra-indicações

Tamoxifeno Farmoz está contra-indicado nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

- Tamoxifeno Farmoz não deve ser administrado durante a gravidez. Durante a gravidez, registou-se um pequeno número de relatos de aborto espontâneo, defeitos à nascença e morte fetal em mulheres a serem tratadas com tamoxifeno durante a gravidez, ainda que não se tivesse estabelecido uma relação causal com o tratamento (ver secção 4.6).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Foram notificadas reações adversas cutâneas graves (SCARs) incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), em associação ao tratamento com tamoxifeno, as quais podem colocar a vida em perigo ou serem fatais. No momento da prescrição, os doentes devem ser avisados sobre os sinais e sintomas e monitorizados de perto quanto a reações cutâneas. Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos dessas reações, deve-se suspender imediatamente o tratamento com Tamoxifeno e deve ser considerado um tratamento alternativo (conforme apropriado). Se o doente desenvolveu uma reação grave tal como SJS ou NET com a utilização de tamoxifeno, o tratamento com tamoxifeno não pode ser reiniciado neste doente em nenhum momento.

Em mulheres sob tratamento com tamoxifeno para tratamento da neoplasia da mama e que se encontram na pré-menopausa, a menstruação é suprimida.

Registou-se um aumento da incidência de cancro do endométrio e de sarcoma uterino (tumor mesodérmico misto maligno, na maioria das vezes), associado ao tratamento com tamoxifeno. O mecanismo subjacente é desconhecido mas poderá estar relacionado com as propriedades estrogénicas do tamoxifeno. Quaisquer mulheres que recebam ou tenham recebido tratamento com tamoxifeno e que reportem sintomas ginecológicos anormais, especialmente hemorragia vaginal anormal, devem ser prontamente observadas.

Os ensaios clínicos efectuados com tamoxifeno para o tratamento do cancro da mama demonstram que o aparecimento de tumores primários noutras locais que não o endométrio e a mama oposta. Não se estabeleceu uma relação causal com o tamoxifeno e o significado clínico destas observações mantém-se pouco claro.

O tamoxifeno é metabolizado no fígado e é potencialmente hepatotóxico, pelo que a função hepática deverá ser monitorizada (ver secção 4.8).

Qualquer mulher a tomar tamoxifeno, com útero, deverá fazer um controlo regular (anual, no mínimo) da espessura endometrial através de ecografia vaginal.

Estudos publicados revelam que fracos metabolizadores do CYP2D6 têm uma concentração plasmática inferior de endoxifeno, um dos mais importantes metabolitos activos do tamoxifeno (ver secção 5.2).

Medicamentos concomitantes que inibem o CYP2D6 podem diminuir a concentração do metabolito activo endoxifeno. Durante o tratamento com tamoxifeno deve evitar-se o uso de inibidores potentes do CYP2D6 (ex. paroxetina, fluoxetina, quinidina, cinacalcet ou bupropiom) (ver secções 4.5 e 5.2).

Em doentes com angioedema hereditário, tamoxifeno pode induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema.

Tamoxifeno Farmoz contém lactose.

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Tamoxifeno Farmoz 20 mg contém o corante Ponceau 4R  
Pode causar reacções alérgicas.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Verifica-se que o tamoxifeno potencia o efeito da varfarina, com riscos de hemorragia. Assim, é aconselhável prudência na administração concomitante de tamoxifeno com anticoagulantes derivados cumarínicos devendo realizar-se monitorização do tempo de protrombina da doente, e conseqüente o ajuste da dose do anticoagulante.

Quando se administra tamoxifeno em combinação com agentes citotóxicos, há um acréscimo do risco de acidentes tromboembólicos (ver secção 4.8).

A principal via de metabolização conhecida para o tamoxifeno no Homem é a desmetilação, catalisada pelas enzimas do CYP3A4. Foi reportada na literatura a interacção farmacocinética com a rifampicina (fármaco indutor do CYP3A4), e que mostrou uma diminuição das concentrações plasmáticas de tamoxifeno. É desconhecida a relevância deste facto na prática clínica.

Estudos publicados revelam interacção farmacocinética com inibidores do CYP2D6, havendo uma redução de 65-75% dos níveis plasmáticos de um ou mais metabolitos activos do fármaco (ex. endoxifeno). Alguns estudos demonstraram que há uma redução da eficácia do tamoxifeno com o uso concomitante de SSRIs (Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina). A co-administração de inibidores potentes do CYP2D6 (ex. paroxetina, fluoxetina, quinidina, cinalcet ou bupropiom) deve ser evitada, uma vez que não pode ser excluída a redução da eficácia do tamoxifeno (ver secções 4.4 e 5.2).

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Tamoxifeno Farmoz não deve ser administrado durante a gravidez. Registou-se um pequeno número de relatos de aborto espontâneo, defeitos à nascença e morte fetal em mulheres a serem tratadas com tamoxifeno durante a gravidez, ainda que não se tivesse estabelecido uma relação causal com o tratamento.

Estudos reprodutivos em ratos, coelhos e macacos mostraram que o tamoxifeno não apresenta potencial teratogénico.

Nos modelos de desenvolvimento do sistema reprodutivo fetal em roedores, o tamoxifeno foi associado a alterações semelhantes às causadas pelo etinilestradiol, clomifeno e dietilstobostrol (DES). Ainda que se desconheça a importância clínica destas alterações, algumas delas, especialmente a adenose vaginal, são semelhantes às observadas em mulheres jovens expostas ao DES e com um risco de 1:1000 de contraírem carcinoma das células claras da vagina ou do cérvix. Apenas um pequeno

número de mulheres grávidas foi exposto ao tamoxifeno. Não foi referido que esta exposição causasse adenose vaginal subsequente ou carcinoma das células claras da vagina ou do cérvix em mulheres jovens expostas ao tamoxifeno.

As mulheres devem ser aconselhadas a não engravidar durante o tratamento com Tamoxifeno Farmoz e devem usar métodos contraceptivos adequados, se sexualmente activas. As mulheres na pré-menopausa devem ser cuidadosamente examinadas antes do tratamento para excluir a hipótese de gravidez. As mulheres devem ser informadas dos potenciais riscos para o feto caso engravidem durante o tratamento com este medicamento ou dois meses após a cessação da terapêutica.

#### Amamentação

Dados limitados sugerem que o tamoxifeno e os seus metabolitos ativos são excretado e acumulam-se ao longo do tempo no leite materno, portanto, não se recomenda o medicamento durante a amamentação. Assim, dadas as potenciais reacções adversas para o lactente, dever-se-á decidir pela descontinuação da administração do fármaco ou pela descontinuação do aleitamento, tendo em conta a importância do fármaco para a mulher.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não há qualquer evidência de que o tamoxifeno interfira nessas actividades.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Em tratamentos prolongados, os efeitos indesejáveis que se verificam com o tamoxifeno não são tão numerosos nem tão graves como os observados com outros fármacos usados no tratamento de neoplasias, nomeadamente os androgénios e os estrogénios. Os efeitos indesejáveis que têm sido referidos ou são devidos à acção anti-estrogénica do fármaco, ou seja, afrontamentos, hemorragia vaginal, secreções vaginais e prurido vulvar, devidos à acção anti-estrogénica do fármaco, ou efeitos mais gerais como: intolerância gastrointestinal, cefaleias, tonturas e ocasionalmente, retenção de líquidos e alopecia.

Caso estes efeitos sejam graves pode diminuir-se a dose (dentro do intervalo recomendado), sem que se perca o controlo da doença.

Foram também referidos casos de rash cutâneo (incluindo relatos isolados de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e penfigóide bolhoso) e, raramente, reacções de hipersensibilidade, incluindo angioedema.

Um pequeno número de doentes com metástases ósseas desenvolveu hipercalemia no início da terapêutica.

Em doentes que tomam tamoxifeno, têm sido referidas perturbações da visão, incluindo casos raros de alterações da córnea e retinopatia. Foi reportado e um aumento da incidência de cataratas associado com a administração de tamoxifeno. Foram reportados casos de fibromiomas uterinos, endometriose e outras alterações do endométrio, incluindo hiperplasia e polipos.

Em doentes que tomam tamoxifeno têm sido referidas descidas do número de plaquetas (geralmente apenas para 80 000 – 90 000 por mm<sup>3</sup>, mas ocasionalmente para valores mais baixos).

Durante a administração de tamoxifeno tem sido observada leucopenia, por vezes associada a anemia e/ou trombocitopenia. Em raras ocasiões tem sido reportada neutropenia, por vezes grave.

Existem evidências de um aumento da incidência de acidentes tromboembólicos, incluindo trombose das veias profundas e embolismo pulmonar durante o tratamento com tamoxifeno. Quando se administra tamoxifeno em combinação com agentes citotóxicos, há um aumento do risco de ocorrência de acidentes tromboembólicos.

Foram reportados muito raramente casos de pneumonia intersticial.

A utilização do tamoxifeno tem estado associada a alterações dos níveis de enzimas hepáticas e a casos raros de alterações hepáticas mais graves, incluindo fígado gordo, colestase e hepatite.

Raramente, nalguns casos com pancreatite, o aumento dos níveis de triglicéridos pode estar associado à terapêutica com o tamoxifeno.

Em algumas mulheres na pré-menopausa têm sido ocasionalmente observadas formações quísticas.

Foi notificado um aumento da incidência de cancro do endométrio e de sarcoma uterino (tumor mesodérmico misto maligno, na maioria das vezes), associado ao tratamento com tamoxifeno.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Foram reportados casos de necrólise epidérmica tóxica (frequência rara) e exacerbação de angioedema hereditário (frequência desconhecida).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Teoricamente, a sobredosagem deveria manifestar-se por uma intensificação dos efeitos indesejáveis anti-estrogénicos. No entanto, estudos em animais mostraram que a sobredosagem extrema (100 – 200 vezes a dose diária recomendada) pode produzir efeitos estrogénicos. Não existe nenhum antídoto específico e o tratamento deve ser sintomático.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.2.2.1 Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Hormonas e anti-hormonas. Anti-hormonas. Antiestrogénios.

Código ATC: L02B A01

O tamoxifeno é um antiestrogénio não esteróide cuja estrutura base é o núcleo trifenílico e que apresenta um espectro de efeitos farmacológicos complexos em diferentes tecidos, como antagonista estrogénico e como agonista.

Compete com estrogénios como o estradiol na ligação aos receptores estrogénicos em vários tecidos, inclusivé na mama.

O tamoxifeno inibe a indução de carcinoma mamário pelo DMBA (dimetilbenzantraceno) no rato e causa regressão dos tumores induzidos.

Neste modelo animal parece actuar pela competição na ligação aos receptores estrogénicos.

O tamoxifeno compete com os estrogénios (estradiol) na ligação aos receptores de adenocarcinomas humanos.

A experiência actual parece confirmar que as doentes que tenham exame de detecção recente negativo para receptores estrogénicos responderão menos ao tamoxifeno.

O tamoxifeno é confirmadamente activo na terapêutica paliativa do cancro mamário avançado, em mulheres pós-menopáusicas.

O tipo de polimorfismo do CYP2D6 pode estar associado à variabilidade da resposta clínica ao tamoxifeno. O estado de fraco metabolizador pode estar associado à resposta reduzida. As consequências do tratamento de metabolizadores fracos do CYP2D6 não foram completamente esclarecidas (ver secções 4.4, 4.5 e 5.2).

#### Genótipo do CYP2D6

Os dados clínicos disponíveis sugerem que pode haver uma redução na eficácia do tamoxifeno no tratamento do cancro da mama, em doentes homocigóticos para alelos CYP2D6 não funcionais.

Os estudos disponíveis foram maioritariamente efectuados em mulheres pós-menopáusicas (ver secções 4.4 e 5.2).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

O tamoxifeno é rapidamente absorvido após administração oral, atingindo as concentrações séricas máximas ao fim de 4-7 horas. As concentrações no estado estacionário (cerca de 300 ng/ml) atingem-se após 4 semanas de tratamento com 40 mg diários. O tamoxifeno liga-se fortemente à albumina sérica (>99%)

O tamoxifeno é metabolizado por hidroxilação, desmetilação e conjugação, originando vários metabolitos com um perfil farmacológico semelhante ao do composto original e que contribuem para o efeito terapêutico.

O tamoxifeno é metabolizado pelo CYP3A4 em N-desmetilo-tamoxifeno, que é por sua vez metabolizado pelo CYP2D6 noutro metabolito activo: endoxifeno. As concentrações de endoxifeno são 75% mais baixas em doentes que carecem da enzima CYP2D6, do que em doentes com uma actividade CYP2D6 normal. A administração de inibidores potentes do CYP2D6 reduz os níveis séricos de endoxifeno num valor aproximado.

A excreção do tamoxifeno ocorre principalmente pelas fezes e a semi-vida de eliminação é de aproximadamente 7 dias para o fármaco isolado e de 14 dias para o metabolito principal, o desmetiltamoxifeno.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

O tamoxifeno não mostrou ser mutagénico nos testes de mutagénese in vivo e in vitro. O tamoxifeno foi genotóxico nalguns testes de genotoxicidade in vivo e in vitro em roedores. Em ensaios a longo termo registaram-se tumores das gónadas em ratinhos e tumores hepáticos em ratos tratados com tamoxifeno. A relevância clínica destes dados ainda não foi estabelecida.

O tamoxifeno é um fármaco com o qual existe uma larga experiência clínica. Toda a informação relevante está contida neste Resumo das Características do Medicamento.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Tamoxifeno Farmoz 10 mg Comprimidos contém amido de milho, lactose monohidratada, povidona e estearato de magnésio.

Tamoxifeno Farmoz 20 mg Comprimidos contém amido de milho, lactose monohidratada, povidona, estearato de magnésio e ponceau 4R.

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

5 anos.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos de Tamoxifeno Farnoz a 10 mg e 20 mg são acondicionados em blister de OPA + PVC + AL/AL. As embalagens são de 20 e 60 comprimidos.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FARMOZ - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.  
Rua da Tapada Grande, n.º 2  
Abrunheira  
2710-089 Sintra

### 8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 4065298 - 20 comprimidos, 10 mg, blister de OPA + PVC + AL/AL.

Nº de registo: 4065397 - 60 comprimidos, 10 mg, blister de OPA + PVC + AL/AL.

Nº de registo: 4065496 - 20 comprimidos, 20 mg, blister de OPA + PVC + AL/AL.

Nº de registo: 4065595 - 60 comprimidos, 20 mg, blister de OPA + PVC + AL/AL.

### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 de Julho de 2002

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO