



Festone[®]
(citrato de tamoxifeno)

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

Comprimidos revestidos

20 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**Festone®**

citrato de tamoxifeno

APRESENTAÇÕES**Festone® (citrato de tamoxifeno)** comprimido revestido 20 mg. Embalagem contendo 30 comprimidos.**USO ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****Cada comprimido revestido de 20 mg contém:**

citrato de tamoxifeno 30,4 mg

(equivalente a 20 mg de tamoxifeno)

excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

(lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, povidona, celulose microcristalina, estearato de magnésio, lactose, dióxido de titânia, hipromelose, macrogol).

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES****Festone®** 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 trifeniletíleno não esteroide 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, destilação 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 sete 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 dois 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 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

Festone® 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 citrato de tamoxifeno em gestantes, apesar de nenhuma relação causal ter sido estabelecida (ver item Advertências).

Festone® 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 citrato 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 citrato de tamoxifeno. O mecanismo é desconhecido, mas pode estar relacionado às propriedades estrogênicas de citrato de tamoxifeno. Qualquer mulher recebendo ou que já tenha tomado citrato de tamoxifeno, 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 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 citrato 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 seis meses de tratamento e dobrou no término do estudo de um ano. Apesar de este 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.

Festone® 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 citrato de tamoxifeno em gestantes, apesar de nenhuma relação causal ter sido estabelecida.

As pacientes devem ser advertidas para não engravidarem durante o tratamento com **Festone®** 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 **Festone®** ou dentro de dois meses após o término da terapia.

Lactação

Não se sabe se citrato 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 citrato 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 utero e que apresentam risco de um 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 utero ao tamoxifeno.

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

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Quando **Festone®** 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 **Festone®** 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

Festone® deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Protegido da luz e da 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 embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Festone® 20 mg: Comprimido revestido branco, circular, biconvexo e com vinco em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Festone® 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 **Festone®** se estenda por não menos do que 5 anos. A duração ótima do tratamento com **Festone®** ainda não foi estabelecida.

A dose diária recomendada de **Festone®** 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-se de tomar o comprimido de **Festone®**, a medicação só deve ser tomada se faltar mais de 12 horas para a próxima dose.

Crianças

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

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

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	Sistema	Reações Adversas
Muito comum ($\geq 10\%$)	Alterações gastrointestinais	Náusea
	Alterações no metabolismo e nutrição	Retenção de líquidos
	Alterações do sistema reprodutivo e mamas	Sangramento vaginal e corrimento vaginal
	Alterações na pele e tecidos subcutâneos	Erupção cutânea
	Alterações vasculares	Fogachos
	Alterações gerais	Fadiga
Comum (≥ 1 a $< 10\%$)	Alterações no sistema sanguíneo e linfático	Anemia
	Alterações de visão	Catarata e retinopatia
	Alterações no sistema imunológico	Reações de hipersensibilidade
	Investigações	Elevação dos níveis de triglicérides
	Alterações músculo-esqueléticas e no tecido conjuntivo	Cãibras e mialgia
	Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	Miomas uterinos
	Alterações do sistema nervoso	Eventos cerebrovasculares isquêmicos, cefaleia, delírios e distúrbios sensoriais (incluindo

		parestesia e disgeusia).
	Alterações do sistema reprodutivo e mamas	Prurido vulvar, alterações endometriais (incluindo hiperplasia e pólipos).
	Alterações na pele e tecidos subcutâneos	Alopécia
	Alterações gastrointestinais	Vômito, diarreia e constipação.
	Alterações hepatobiliares	Alterações nas enzimas hepáticas e esteatose
	Múltiplos termos COS (classe de órgãos e sistemas)	Eventos tromboembólicos (incluindo trombose venosa profunda, trombose microvascular e embolia pulmonar)
Incomum ($\geq 0,1$ a < 1%)	Alterações no sistema sanguíneo e linfático	Trombocitopenia e leucopenia
	Alterações de visão	Alterações visuais
	Alterações gastrointestinais	Pancreatite
	Alterações no metabolismo e nutrição	Hipercalemia (em pacientes com metástase óssea)
	Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	Câncer endometrial
	Alterações respiratórias, torácicas e no mediastino	Pneumonite intersticial
	Alterações hepatobiliares	Cirrose do fígado
Rara ($\geq 0,01$ a < 0,1%)	Alterações no sistema sanguíneo e linfático	Neutropenia ^a e agranolucitose ^a
	Alterações de visão	Alterações na córnea e neuropatia óptica ^a
	Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	Sarcoma uterino (principalmente tumores malignos mistos de Müller) ^a
	Alterações do sistema reprodutivo e mamas	Endometriose ^a , edema ovariano cístico ^a , pólipos vaginais ^a e tumor Flare ^a
	Alterações do sistema nervoso	Neurite óptica
	Alterações hepatobiliares	Hepatite, colesterol ^a , insuficiência hepática ^a , lesão hepatocelular ^a e necrose hepática ^a
	Alterações na pele e tecidos subcutâneos	Angioedema, síndrome de Steven Johnson ^a , vasculite cutânea ^a , pênfigo bolhoso ^a e eritema multiforme ^a
Muito rara (< 0,01%)	Alterações na pele e tecidos subcutâneos	Lúpus eritematoso cutâneo ^b
	Alterações congênitas, familiares e genéticas	Porfiria cutânea tardia ^b

^a 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".

^b 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 ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. M.S.: 1.0047.0414

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher

CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 04/04/2013

Fabricado por:

Salutas Pharma GmbH

Barleben - Alemanha

Registrado, Importado e Embalado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.

Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

Indústria Brasileira



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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/12/2013	1071926131	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	20/12/2013	1071926131	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	20/12/2013	Versão inicial	VPS01	20 mg comprimidos revestidos
03/07/2014	0527166145	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	03/07/2014	0527166145	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	03/07/2014	Dizeres Legais	VPS02	20 mg comprimidos revestidos
11/09/2014	---	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	11/09/2014	---	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	11/09/2014	Identificação do Medicamento	VPS03	20 mg comprimidos revestidos