

NOVALDEX e NOVALDEX-D
citrato de tamoxifeno

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Comprimido Revestido

10 e 20 mg

NOLVADEX[®] / NOLVADEX[®]-D
citrato de tamoxifeno

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NOLVADEX[®] / NOLVADEX[®]-D
citrato de tamoxifeno

APRESENTAÇÕES

NOLVADEX: Comprimidos revestidos de 10 mg em embalagens com 30 comprimidos.

NOLVADEX-D: Comprimidos revestidos de 20 mg em embalagens com 30 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **NOLVADEX** contém 15,2 mg de citrato de tamoxifeno (equivale a 10 mg de tamoxifeno).

Cada comprimido revestido de **NOLVADEX-D** contém 30,4 mg de citrato de tamoxifeno (equivale a 20 mg de tamoxifeno).

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

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

NOLVADEX 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

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, 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

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. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A menstruação é suprimida em uma proporção de mulheres no período pré-menopausa 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 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.

NOLVADEX 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.

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.

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-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 **NOLVADEX** ou dentro de 2 meses após o término da terapia.

Lactação

Não se sabe se **NOLVADEX** é excretado no leite materno e, por esta razão, não é recomendado durante a lactação. A decisão entre suspender a amamentação ou descontinuar **NOLVADEX** 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 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 utero ao tamoxifeno.

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

Este medicamento contém lactose (117 mg/comprimido de **NOLVADEX e 234 mg/comprimido de **NOLVADEX D**).**

Este medicamento pode causar doping.

6. 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. 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

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

Este medicamento tem validade de 60 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.

NOLVADEX 10 mg é apresentado na forma de comprimidos revestidos redondos e de cor branca ou quase branca.

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E 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.

Posologia:

Adultos (inclusive idosos):

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

A dose diária recomendada de **NOLVADEX** 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 **NOLVADEX**, a medicação só deve ser tomada se faltar mais de 12 horas para a próxima dose.

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).

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 **NOLVADEX**:

FREQUÊNCIA	SISTEMAS	REAÇÕES ADVERSAS
Muito comum ($\geq 10\%$)	Alterações gastrointestinais Alterações no metabolismo e nutrição Alterações do sistema reprodutivo e mamas Alterações na pele e tecidos subcutâneos Alterações vasculares Alterações gerais e estado do local de administração	Náusea Retenção de líquidos Sangramento vaginal e corrimento vaginal Erupção cutânea Fogachos Fadiga
Comum ($\geq 1 - < 10\%$)	Alterações no sistema sanguíneo e linfático Alterações de visão Alterações no sistema imunológico Investigações Alterações músculo-esqueléticas e no tecido conjuntivo Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	Anemia Catarata e retinopatia Reações de hipersensibilidade Elevação dos níveis de triglicérides Câibras e mialgia Miomas uterinos

FREQUÊNCIA	SISTEMAS	REAÇÕES ADVERSAS
	<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>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>
Incomum ($\geq 0,1$ - $< 1\%$)	<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>Hipercalcemia (em pacientes com metástase óssea)</p> <p>Câncer endometrial</p> <p>Pneumonite intersticial</p> <p>Cirrose do fígado</p>
Rara ($\geq 0,01$ - $< 0,1\%$)	<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^a e agranulocitose^a</p> <p>Alterações na córnea e neuropatia óptica^a</p> <p>Sarcoma uterino (principalmente tumores malignos mistos de Müller)^a</p> <p>Endometriose^a, edema ovariano cístico^a, pólipos vaginais^a e tumor Flare^a</p> <p>Neurite óptica</p> <p>Hepatite, colestase^a, insuficiência hepática^a, lesão hepatocelular^a e necrose hepática^a</p> <p>Angioedema, síndrome de Steven Johnson^a, vasculite cutânea^a, pênfigo bolhoso^a e eritema multiforme^a</p>

FREQUÊNCIA	SISTEMAS	REAÇÕES ADVERSAS
Muito rara (< 0.01%)	Alterações na pele e tecidos subcutâneos Alterações congênitas, familiares e genéticas Complicações de procedimento, lesão e intoxicação	Lúpus eritematoso cutâneo ^b Porfiria cutânea tardia ^b Re-exacerbação do quadro dermatológico decorrente da radiotoxicidade ^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 <http://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 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.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0036

Farm. Resp.: Dra. Gisele H. V. C. Teixeira - CRF-SP nº 19.825



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
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

NOL+NOLD008

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 30/03/2015.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
04/04/2013	0255553131	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	04/04/2013	0255553131	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	04/04/2013	Advertências e Precauções Reações Adversas O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	Comprimido revestido de 10 e 20 mg
06/10/2014	0888254141	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/10/2014	0888254141	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/10/2014	Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimido revestido de 10 e 20 mg
30/03/2015	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/03/2015	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/03/2015	Reações Adversas Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	Comprimido revestido de 10 e 20 mg