

Não se sabe se TECNOTAX® 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 TECNOTAX® deve levar em consideração a importância da droga para a mãe.

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Quando TECNOTAX® é utilizado em combinação com anticoagulantes do tipo cumarínico, pode ocorrer um aumento significativo do efeito anticoagulante. Nos casos em que a administração concomitante for realizada, recomenda-se monitorização cuidadosa da paciente. TECNOTAX® em combinação com agentes citotóxicos pode apresentar risco aumentado de ocorrência de eventos tromboembólicos.

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

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Abaixo descrição das reações adversas apresentadas com o uso de tamoxifeno:

Comuns (> 1 ≤ 10%)

Sistema Vascular: ondas de calor*, eventos tromboembólicos, incluindo trombose em veias profundas e embolia pulmonar (o risco aumenta quando usado em combinação com agentes citotóxicos)

Sistema Reprodutivo: sangramento vaginal*, corrimento vaginal*, prurido vaginal*, alterações endometriais (incluindo hiperplasia e pólipos)

Sistema Gastrointestinal: intolerância gastrointestinal*

Sistema Dermatológico: alopecia*, erupções cutâneas

Sistema Nervoso: cefaléia*, tonturas*

Gerais: hiperemia na área do tumor*, retenção de líquidos*

Incomuns (> 0,1 ≤ 1%)

Sistema oftalmológico: catarata, retinopatia

Sistema Reprodutivo: miomas uterinos, câncer endometrial

Gerais: hipersensibilidade incluindo angioedema

Exames Laboratoriais: trombocitopenia (geralmente até 80.000 – 90.000 por mm³, ou ocasionalmente inferior), leucopenia, neutropenia, anemia, alterações nas taxas de enzimas hepáticas, elevação dos níveis séricos de triglicérides

Raros (> 0,01 ≤ 0,1%)

Sistema Oftalmológico: alterações corneanas

Sistema Reprodutivo: sarcoma uterino (na maioria malignos associados à tumores de Mullerian), endometriose, cistos ovarianos.

Sistema Gastrointestinal: pancreatite

Sistema Hepático e Biliar: esteatose, colestase, hepatite

Exames Laboratoriais: hipercalemia, não incluindo hiperemia na área do tumor (em um pequeno número de pacientes com metástases ósseas)

Muito raros (≤ 0,001%)

Sistema Pulmonar: pneumonite intersticial

Sistema Dermatológico: 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.

SUPERDOSE

Teoricamente, a superdosagem pode causar aumento das reações adversas mencionadas. Observações em animais demonstraram que superdosagem acentuada (100-200 vezes maior que a dose diária recomendada) pode produzir efeitos estrogênicos. No caso de ingestão acidental ou voluntária de excesso do produto, as reações podem ser semelhantes às descritas no item Reações Adversas. Houve relatos na literatura de que tamoxifeno administrado várias vezes na dose padrão pode estar associado com prolongamento do intervalo de QT do ECG.

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

ARMAZENAGEM

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

IV) DIZERES LEGAIS

Lote, fabricação e validade: vide cartucho.

Reg. MS-1.2214.0005

Téc. Resp.: Maria Rita Maniezi - CRF-SP nº 9.960

Fabricado por Asofarma de México, S.A. de C.V
Calzada México Xochimilco, 43, Tlalpan - México
Importado e distribuído por:

ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A.,
Sede: Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3.400
Pindamonhangaba - SP
C.N.P.J. 55.980.684/0001-27 - Indústria Brasileira
SAC: 0800 -166575

349022.12

TECNOTAX®

citrato de tamoxifeno



I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TECNOTAX®

citrato de tamoxifeno

FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos

APRESENTAÇÃO:

20 mg. Embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de TECNOTAX® 20 mg contém:

Tamoxifeno (equivalente a 30,4 mg de citrato de tamoxifeno)..... 20 mg

Excipiente q.s.p. 1 comprimido

(amido, celulose microcristalina, estearato de magnésio, lactose monoidratada e povidona)

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

O uso contínuo de TECNOTAX® tem ação de inibir o crescimento do câncer de mama.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

TECNOTAX® é indicado como antiestrogênico no tratamento do carcinoma mamário avançado.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

TECNOTAX® é contra-indicado na gravidez e em casos de hipersensibilidade a algum componente da fórmula. O tratamento só deve ser realizado sob a supervisão de médico especialista em oncologia ou mastologia.

TECNOTAX® é contra-indicado em crianças.

Advertências e Precauções

TECNOTAX® deve ser utilizado com cautela em pacientes que usam métodos que evitam a gravidez, pois alguns podem interferir no efeito do medicamento. Pacientes com sangramento vaginal ou outros sintomas ginecológicos (como dor pélvica) também devem ter cautela, quando estão tomando TECNOTAX® ou após um período, pois podem ocorrer algumas alterações na parede do útero (endométrio), incluindo câncer.

Não é esperado que TECNOTAX® afete a capacidade de dirigir ou de operar máquinas.

Gravidez: As mulheres devem ser informadas dos riscos potenciais para o feto caso elas engravidem durante o tratamento com TECNOTAX® ou dentro de 2 meses após o término da terapia.

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

Lactação: É desconhecido se TECNOTAX® é excretado no leite materno, razão pela qual devido ao potencial de eventos adversos graves aos lactentes, as mães devem suspender o aleitamento materno antes de iniciar o tratamento com TECNOTAX®.





Interações Medicamentosas

Deve-se ter cautela com pacientes que fazem uso de medicamentos anticoagulantes como a varfarina para prevenir coágulos de sangue quando usado ao mesmo tempo com TECNOTAX®.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista 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.

MODO DE USO

Aspecto Físico

TECNOTAX® 20 mg é apresentado na forma de comprimidos redondos de cor branca e com ranhura unilateral.

Posologia

Recomenda-se iniciar o tratamento com 20 mg em dose única . Se não ocorrer resposta satisfatória após 1 ou 2 meses, deve-se aumentar a dose para 40 mg em dose única ou 20 mg duas vezes ao dia. Se a paciente esquecer de tomar o comprimido de TECNOTAX®, a medicação só deve ser tomada se faltar mais de 12 horas para a próxima dose.

Os comprimidos de TECNOTAX® devem ser tomados inteiros, com água, de preferência no mesmo horário todos os dias.

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.

Este medicamento não pode ser mastigado.

REAÇÕES ADVERSAS

As mais comuns são atribuídas ao efeito anti-estrogênico do tamoxifeno, tais como ondas de calor, sangramento vaginal, corrimento vaginal, coceira vaginal, alterações no útero (incluindo espessamento e pólipos), entupimento de veias profundas da perna e do pulmão, náuseas e vômitos, queda de cabelo, erupções ou coceira ou descamação da pele, dor de cabeça, tonturas, vermelhidão na área do tumor. Eventualmente observa-se retenção de líquidos (possivelmente vistos como tornozelos inchados).

Alguns pacientes que utilizam citrato de tamoxifeno apresentaram catarata , retinopatia, miomas uterinos (que também podem ser vistos como desconforto pélvico ou como 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, inflamação do pâncreas, fígado gorduroso, diminuição do fluxo da bile, hepatite. Um pequeno percentual de pacientes com metástase óssea pode apresentar elevação da quantidade de cálcio no sangue de grau variável que, se for sério, poderá necessitar a interrupção do tamoxifeno e a administração de corticosteróide e mitramicina.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

As superdoses extremas podem provocar efeitos estrogênicos, tal como ocorre em animais de experimentação. Do mesmo modo, em humanos, as doses terapêuticas em certas ocasiões poderiam produzir ação estrogênica em alguns locais, como a vagina.

Com doses elevadas, apesar de raro, ocorreram casos de transtornos visuais, alterações na córnea e/ou retina que necessitaram interrupção da medicação. No caso de ingestão acidental ou voluntária de excesso do produto, as reações podem ser semelhantes às descritas no item Reações Adversas. Em caso de ingestão de uma quantidade de medicamento maior do que a prescrita pelo seu médico, você deve contatá-lo imediatamente.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

Conservar o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente (15° - 30°C). Proteger da luz e umidade. TECNOTAX® é válido por 36 meses após a data de fabricação (vide cartucho).

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

Tamoxifeno é o trans-isômero do trifeniletileno derivado. O nome químico é (Z)-2[4-(1, 2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N, N-dimetiletana-mino-2-hidroxi-1, 2, 3-propano-tricarboxilato (1:1).

Propriedades Farmacodinâmicas

Tamoxifeno é um agente não esteróide que tem demonstrado potentes propriedades antiestrogênicas em ensaios com modelo animal. O efeito antiestrogênico está relacionado a sua capacidade em competir com o estrogênio, ligando-se aos sítios dos tecidos ativos tais como a mama. Tamoxifeno inibe a instalação do carcinoma mamário em ratos induzido pelo dimetil-benzo-antraceno (DMBA) e determina a regressão dos tumores DMBA induzidos anteriormente estabelecidos. Nos modelos murinos, o tamoxifeno parece exercer seu efeito antitumoral pelo bloqueio dos receptores estrogênicos.

Em lavados celulares obtidos de carcinomas de mama humana, o tamoxifeno compete com o estradiol nos receptores protéicos estrogênicos.

Esses benefícios parecem ser independentes da idade, da fase da menopausa, da dose de tamoxifeno e da quimioterapia adicional. Entretanto, os resultados clínicos também têm demonstrado algum benefício em tumores negativos para receptores estrogênicos em pacientes com doença inicial ou avançada, o que pode indicar outros mecanismos de ação. Clinicamente, é sabido que o tamoxifeno leva à redução, na ordem de 10-20%, dos níveis de colesterol total e de lipoproteínas de baixa densidade em mulheres na pós-menopausa. Adicionalmente, tem sido descrito que o tamoxifeno pode manter a densidade mineral óssea em pacientes na pós-menopausa.

Propriedades Farmacocinéticas

Após administração oral, citrato de 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 da droga 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 a droga em si, Um estudo preliminar de farmacocinética em mulheres usando tamoxifeno marcado com rádio mostrou que a maioria da radioatividade é excretada lentamente nas fezes e somente pequena quantidade aparece na urina. O fármaco é excretado principalmente conjugado, inalterado ou com metabólitos hidroxilados, calculado em 30% do total. Níveis sanguíneos da radioatividade total, após dose única oral de aproximadamente 0,3 mg/kg, atingem valores máximos de 0,06 - 0,14 mg/mL em 4 - 7 horas após administração, com apenas 20 a 30% do fármaco presente como tamoxifeno. A média da meia-vida inicial é de 7 - 14 horas com pico secundário após 4 ou mais dias, enquanto que para o N-desmetiltamoxifeno, o principal metabólito circulante, é de 14 dias. Acredita-se que o prolongamento dos níveis plasmáticos e da excreção fecal ocorre devido à circulação entero-hepática.

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. A relevância clínica desses achados não foi estabelecida.

Há uma grande experiência clínica com o uso de tamoxifeno.

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 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).

INDICAÇÕES

TECNOTAX® é indicado como antiestrogênico no tratamento do carcinoma mamário avançado.

CONTRA-INDICAÇÕES

TECNOTAX® não deve ser administrado durante a gravidez. Foi relatado pequeno número de abortos espontâneos, defeitos congênitos e morte fetal após o uso de tamoxifeno, apesar de nenhuma relação causal ter sido estabelecida.

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

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

TECNOTAX® deve ser administrado por via oral, com água, de preferência no mesmo horário todos os dias. Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

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

POSOLOGIA

Adultas (inclusive idosas):

A dose diária recomendada de TECNOTAX® é de 20 mg por via oral, em dose única 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 TECNOTAX®, a medicação só deve ser tomada se faltar mais de 12 horas para a próxima dose.

ATENÇÃO: Este medicamento é um similar que passou por testes e estudos que comprovam a sua eficácia, qualidade e segurança, conforme legislação vigente.

ADVERTÊNCIAS

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

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

A ocorrência de segundo tumor primário em outros locais além do endométrio ou da mama contralateral, foi relatado em ensaios 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.

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

Uso durante a gravidez e lactação: Categoria D

Houve relato de pequeno número de abortos espontâneos, defeitos congênitos e morte fetal após uso de tamoxifeno em gestantes, apesar de nenhuma relação casual ter sido estabelecida.

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

Em modelos para o 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 dietilestilbestrol (DES) *in utero* e que apresentam risco de 1 em 1.000 de desenvolver carcinoma de células claras da vagina ou colo uterino. Somente um pequeno número de mulheres grávidas foram expostas ao tamoxifeno. Tal exposição não foi relatada como causadora de subseqüente adenose vaginal ou carcinoma de células claras em mulheres jovens que foram expostas *in utero* ao tamoxifeno.

As pacientes devem ser advertidas para não engravidarem durante o tratamento com TECNOTAX® e devem fazer uso de métodos contraceptivos de barreira ou outros não hormonais, no caso de serem 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 tamoxifeno ou dentro de 2 meses após o término da terapia.

