

# TAMOXIFENO

Katia Lazzaroni



## 1. APRESENTAÇÕES PADRONIZADAS E ACESSO<sup>1</sup>

28115 Tamoxifeno comprimido 20 mg – Farmácia Ambulatorial do HBDF

## 2. CLASSE TERAPÊUTICA<sup>1</sup>

Antagonistas hormonais e agentes relacionados

## 3. INDICAÇÕES<sup>2,3</sup>

O medicamento é indicado para o tratamento do câncer de mama.

### 3.1 PROTOCOLO SES

Não se aplica.

### 3.2 PROTOCOLO MS

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Portaria Conjunta nº 5, de 18 de abril de 2019.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES<sup>2,4,5</sup>

Este medicamento é contraindicado para alergia ao citrato de tamoxifeno ou a qualquer um dos componentes do medicamento; em caso de gravidez, se estiver tentando engravidar ou amamentando.

Além dessas, também são contraindicadas terapia concomitante com anticoagulantes cumarínicos, incluindo varfarina, história de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar se a indicação de tratamento é a redução de incidência de câncer de mama em mulheres com alto risco ou redução do risco de câncer de mama invasivo após tratamento de carcinoma ductal *in situ*.

## 5. ADMINISTRAÇÃO E USO<sup>2,4,5</sup>

### 5.1 VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral (VO)

### 5.2 MODO DE USO

Administrar o medicamento por via oral com água, de preferência no mesmo horário todos os dias.

### 5.3 CARACTERÍSTICAS DA FORMULAÇÃO

#### 5.3.1 DISSOLUÇÃO (QUANDO APLICÁVEL) OU COMPATIBILIDADE (QUANDO APLICÁVEL)

...

### 5.3.2 TECNOLOGIAS DA FORMA FARMACÊUTICA (QUANDO APLICÁVEL)

Comprimido revestido

### 5.3.3 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E ORGANOLÉPICAS

Comprimidos revestidos octagonais e de cor branca ou quase branca.

### 5.4 DOSAGENS

#### 5.4.1 DOSE MÁXIMA

60 mg

#### 5.4.2 TITULAÇÃO DE DOSE E DESMAME

Não se aplica.

### 5.5 RECOMENDAÇÕES DE SEGURANÇA

Apresenta risco ocupacional ao manipulador. É recomendado usar luvas ao manusear os comprimidos. Durante a manipulação dos comprimidos (partir ou triturar) é recomendado usar luvas duplas e capote. Se possível, preparar em um dispositivo com ventilação controlada. Usar proteção respiratória se não estiver manipulando os comprimidos em um dispositivo de ventilação controlada. Durante a administração, usar luvas e proteção facial/ocular se o paciente tiver dificuldade de engolir, vomitar ou cuspir.

## 6. FARMACOLOGIA CLINICAMENTE RELEVANTE<sup>2,4,5</sup>

### 6.1 FARMACODINÂMICA

#### 6.1.1 MECANISMO DE AÇÃO

Tamoxifeno é um modulador seletivo de receptores de estrogênio que liga-se competitivamente aos receptores de estrogênio nos tumores e outros tecidos alvos, produzindo um complexo que reduz a síntese de DNA e inibe os efeitos do estrogênio.

#### 6.1.2 INÍCIO DA AÇÃO

Não se aplica.

### 6.2 FARMACOCINÉTICA

#### 6.2.1 ABSORÇÃO

- BIODISPONIBILIDADE

Bem absorvido.

- PICO DE CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA

Aproximadamente 5 h em adultos e 3 h em crianças.

#### 6.2.2 DISTRIBUIÇÃO

- LIGAÇÃO A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Alta ligação a proteínas plasmáticas.

- SOLUBILIDADE

Amplamente distribuído na maioria dos tecidos, particularmente tecidos que inibem os receptores de estrogênio.

#### 6.2.3 METABOLISMO

Hepático via CYP2D6 para 4-hidroxitamoxifeno e via CYP3A4 / 5 para N-desmetil-tamoxifeno. Cada um é então metabolizado em endoxifeno (4-hidroxi-tamoxifeno via CYP3A4 / 5 e N-desmetil-tamoxifeno via CYP2D6); ambos 4-hidroxi-tamoxifeno e endoxifeno são 30 a 100 vezes mais potentes do que o tamoxifeno.

#### 6.2.4 ELIMINAÇÃO

- **MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO**

Tamoxifeno: 5 a 7 dias; N-desmetil tamoxifeno (metabólito ativo): 14 dias.

## 7. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS<sup>4,5</sup>

### 7.1 INTERAÇÃO MEDICAMENTO X MEDICAMENTO

- ❖ Agentes que prolongam o intervalo QT: pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT. Monitorar o prolongamento do intervalo QT e arritmias ventriculares;
- ❖ Antagonistas da vitamina K: o tamoxifeno pode aumentar a concentração plasmática dos antagonistas da vitamina K. Evitar a combinação;
- ❖ Inibidores do CYP2D6: pode reduzir a concentração plasmática dos metabólitos ativos do tamoxifeno. Considerar modificar a terapia devido à redução de efetividade clínica;
- ❖ Indutores do CYP3A4: pode reduzir a concentração plasmática dos metabólitos ativos do tamoxifeno. Considerar modificar a terapia ou monitorar a redução dos efeitos terapêuticos;
- ❖ Inibidores do CYP3A4: pode reduzir o metabolismo dos substratos do CYP3A4. Algumas combinações são contraindicadas e para outras recomenda-se o ajuste de dose. Monitorar o aumento dos efeitos dos substratos;
- ❖ Alfapeginterferona 2B: pode reduzir ou aumentar a concentração plasmática dos substratos do CYP2D6. Monitorar a terapia.
- ❖ Anastrozol: o tamoxifeno pode reduzir a concentração plasmática de anastrozol. Evitar a combinação;
- ❖ Aprepitanto: pode aumentar a concentração plasmática dos substratos do CYP3A4. Monitorar a terapia;
- ❖ Cloroquina: o tamoxifeno pode aumentar os efeitos adversos/tóxicos da cloroquina, especificamente toxicidade retinal. Monitorar a terapia;
- ❖ Deferasirox: pode reduzir a concentração plasmática dos substratos do CYP3A4. Monitorar a terapia;
- ❖ Haloperidol: pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT. Monitorar a terapia;
- ❖ Hidroxicloroquina: o tamoxifeno pode aumentar os efeitos adversos/tóxicos da hidroxicloroquina, especificamente toxicidade retinal. Monitorar a terapia;
- ❖ Letrozol: o tamoxifeno pode reduzir a concentração plasmática de letrozol. Monitorar a terapia;

- ❖ Lumefantrina: pode aumentar a concentração plasmática dos substratos do CYP2D6. Monitorar a terapia;
- ❖ Mitotano: pode reduzir a concentração plasmática dos substratos do CYP3A4. Pode ser necessário ajuste de dose substancial do tamoxifeno. Considerar modificar a terapia;
- ❖ Simeprevir: pode aumentar a concentração plasmática dos substratos do CYP3A4. Monitorar a terapia;
- ❖ Tocilizumab: pode reduzir a concentração plasmática dos substratos do CYP3A4. Monitorar a terapia;

## 7.2 INTERAÇÃO MEDICAMENTO X ALIMENTO

Suco de toranja (*grapefruit*) pode reduzir o metabolismo do tamoxifeno. Monitorar o aumento dos efeitos e toxicidade com o uso concomitante.

## 7.3 INTERAÇÃO MEDICAMENTO X EXAMES LABORATORIAIS

Não se aplica.

## 8. EFEITOS ADVERSOS<sup>2,4,5,</sup>

### 8.1 GRAVES

Este medicamento pode causar

- ❖ Oftálmico: retinopatia, alterações na visão, alterações na córnea, neuropatia óptica, neurite óptica;
- ❖ Gastrointestinal: colestase;
- ❖ Imunológico: reação de hipersensibilidade, angioedema, síndrome de *Stevens-Johnson*, pênfigo bolhoso, eritema multiforme;
- ❖ Hematológico: eventos cerebrovasculares isquêmicos, eventos tromboembólicos, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitose;
- ❖ Neurológico: delírios;
- ❖ Hepático: esteatose hepática, cirrose, hepatite, insuficiência hepática, lesão hepatocelular, necrose do fígado;
- ❖ Endócrino: pancreatite, hipercalemia em pacientes com metástase óssea;
- ❖ Ginecológico: câncer endometrial, sarcoma uterino, endometriose, inchaço ovariano cístico, exarcebação da atividade tumoral;
- ❖ Respiratório: pneumonite intersticial;
- ❖ Dermatológico: vasculite cutânea, lúpus eritematoso cutâneo, porfiria cutânea tardia, reação inflamatória da pele.

Além desses, também são relatados

- ❖ Endócrino: câncer de mama;
- ❖ Hematológico: trombose venosa profunda;
- ❖ Hepático: função hepática anormal;

- ❖ Respiratório: pneumonia intersticial, embolismo pulmonar.

## 8.2 COMUNS

Este medicamento pode causar

- ❖ Gastrointestinal: náusea, disgeusia, vômito, diarreia, constipação, alterações nas enzimas hepáticas, esteatose;
- ❖ Hematológico: anemia, elevação dos níveis de triglicérides, eventos cerebrovasculares isquêmicos, eventos tromboembólicos;
- ❖ Neuromuscular: câibras, mialgias;
- ❖ Oftalmológico: catarata, retinopatia;
- ❖ Imunológico: reações de hipersensibilidade;
- ❖ Endócrino: ondas de calor, retenção de líquido;
- ❖ Ginecológico: sangramento vaginal, corrimento vaginal, miomas uterinos, prurido vulvar, alterações endometriais;
- ❖ Neurológico: fadiga, cefaleia, delírios, distúrbios sensoriais;
- ❖ Dermatológico: erupções cutâneas, alopecia.

Além desses, também são relatados

- ❖ Ginecológico: períodos irregulares, amenorreia, hemorragia vaginal;
- ❖ Cardiovasculares: hipertensão, edema periférico, vasodilatação;
- ❖ Dermatológicos: alterações na pele, *rash* cutâneo;
- ❖ Endócrino: perda de peso;
- ❖ Hematológico: linfedema;
- ❖ Neurológico: depressão, alterações de humor, dor;
- ❖ Neuromuscular: artralgia, artrite, astenia;
- ❖ Respiratório: faringite.

## 9. AJUSTES DE DOSE<sup>5</sup>

### 9.1. INJURIA RENAL

#### 9.1.1 ADULTO

Não é necessário ajuste de dose.

#### 9.1.2 CRIANÇA E NEONATO

Não é necessário ajuste de dose.

#### 9.1.3 HEMODIÁLISE

Não é necessário ajuste de dose.

### 9.2. INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

#### 9.2.1 ADULTO

Não é necessário ajuste de dose.

#### 9.2.2 CRIANÇA E NEONATO

Não é necessário ajuste de dose.

## **10. PRECAUÇÕES<sup>2,5</sup>**

### **10.1 CUIDADOS NA GRAVIDEZ**

Com base no mecanismo de ação e nos dados de estudos de reprodução animal, a exposição in utero ao tamoxifeno pode causar dano fetal. No entanto, os dados disponíveis são insuficientes para estabelecer uma relação causal. Houve relatos de sangramento vaginal, defeitos congênitos, abortos espontâneos e morte fetal após o uso na gravidez. O uso de tamoxifeno durante a gravidez pode apresentar um risco potencial a longo prazo para o feto de uma síndrome semelhante ao dietilestilbestrol (DES) (com base em dados de animais). No entanto, os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como, por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida, e para as quais não existem outras drogas mais seguras.

### **10.2 CUIDADOS NA AMAMENTAÇÃO**

Uso criterioso no aleitamento: não há estudos em humanos que avaliem a toxicidade do medicamento durante o aleitamento, ou há estudos limitados que sugerem uma possível toxicidade ao lactente, porém o risco versus o benefício deve ser avaliado pelo médico.

O tamoxifeno demonstrou inibir a produção de leite pós-parto precoce; efeitos sobre a produção de leite estabelecida não são conhecidos. Devido ao potencial de reações adversas graves no bebê amamentado, a amamentação não é recomendada durante o tratamento e por 3 meses após a última dose de tamoxifeno.

### **10.3 CUIDADOS NA CRIANÇA**

Algumas apresentações podem conter propilenoglicol; em neonatos, grandes quantidades de propilenoglicol administradas por via oral, intravenosa (por exemplo, > 3.000 mg / dia) ou topicamente foram associadas a toxicidades potencialmente fatais que podem incluir acidose metabólica, convulsões, insuficiência renal e depressão do SNC; toxicidades também foram relatadas em crianças e adultos, incluindo hiperosmolalidade, acidose láctica, convulsões e depressão respiratória.

### **10.4 CUIDADOS NO IDOSO**

Não se aplica.

## **11. CONSERVAÇÃO E ARMAZENAMENTO<sup>2</sup>**

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

## **12. PRESCRIÇÃO E DISPENSAÇÃO<sup>1</sup>**

### **12.1 PRESCRIÇÃO**

#### **12.1.1 RECEITUÁRIO**

Receituário simples.

#### 12.1.2 QUANTIDADE POR RECEITA

Não se aplica.

#### 12.1.3 LIMITE POR PRESCRIÇÃO

Não se aplica.

#### 12.1.4 VALIDADE

30 dias.

#### 12.2 DISPENSAÇÃO

A dispensação dar-seá na Farmácia Ambulatorial do HBDF mediante receituário em duas vias e formulário de dispensação padrão da unidade devidamente preenchido.

### 13. ORIENTAÇÕES AO PACIENTE<sup>2,5</sup>

- ❖ Este medicamento pode causar *doping*;
- ❖ Este medicamento contém lactose e pode causar reações indesejadas em pessoas com intolerância grave ou alergia severa ao composto;
- ❖ Você deve parar de tomar tamoxifeno 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;
- ❖ Orientar o paciente a reportar sintomas de eventos tromboembólicos, problemas ginecológicos, distúrbios visuais, e perda óssea.
- ❖ Orientar as mulheres com potencial reprodutivo a usar contracepção não hormonal durante o tratamento e por três meses após a última dose; Informear imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

### 14. ORIENTAÇÃO AO PROFISSIONAL DE SAÚDE<sup>4</sup>

É recomendado usar luvas ao manusear os comprimidos. Durante a manipulação dos comprimidos (partir ou triturar) é recomendado usar luvas duplas e capote. Se possível, preparar em um dispositivo com ventilação controlada. Usar proteção respiratória se não estiver manipulando os comprimidos em um dispositivo de ventilação controlada. Durante a administração, usar luvas e proteção facial/ocular se o paciente tiver dificuldade de engolir, vomitar ou cuspir.

### 15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Relação de Medicamentos Padronizados - REME/DF - versão para profissionais de saúde [Internet]. Brasília: [citado em 18 dez. 2020]. Disponível em: <http://www.saude.df.gov.br/wpconteudo/uploads/2020/06/REME-versa%CC%83o%81de-1.p>

2 - Nolvadex® [Bula] [Internet]. São Paulo: AstraZeneca do Brasil Ltda; 2020 [citado em 2020 dez. 18]. Disponível em: [https://www.astrazeneca.com.br/content/dam/az-br/Medicine/medicine-pdf/Nolvadex\\_Paciente.pdf](https://www.astrazeneca.com.br/content/dam/az-br/Medicine/medicine-pdf/Nolvadex_Paciente.pdf)

3 - Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria Conjunta nº 5, de 18 de abril de 2019. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Diário Oficial da União. 29 abr. 2019; Seção 1.

4 - Micromedex 2.0 [Internet]. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics Inc. 2018. Tamoxifen [cited 2020 Dec 18]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>

5 – UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc. 2020. Tamoxifen [cited 2020 dez 21]. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

	Nome	Matrícula	Data
Elaboração	« Katia Lazzaroni »	«Farmacêutica»	«22/12/2020»
Revisão	« Antônio Marco Santanna Souza »	«Farmacêutico»	«17/03/2021»
Aprovação	«Walleska Fidelis Gomes Borges»	«Farmacêutica»	«17/05/2021»
Atualização	«atualizadores»	«cargoadualizador»	«dt_criacao»