

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamoxifen-Ebewe 10, 10 mg, tabletki
Tamoxifen-Ebewe 20, 20 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tamoxifen-Ebewe 10
Jedna tabletka zawiera 10 mg tamoksyfenu (*Tamoxifenum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 69,9 mg laktozy jednowodnej.

Tamoxifen-Ebewe 20
Jedna tabletka zawiera 20 mg tamoksyfenu (*Tamoxifenum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 139,2 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie raka piersi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka dobową produktu Tamoxifen-Ebewe wynosi 20 mg. U pacjentów z zaawansowaną chorobą stosowano dawki 30 lub 40 mg.

Maksymalna dawka dobową produktu Tamoxifen-Ebewe wynosi 40 mg.
Odpowiedź na leczenie obserwuje się zwykle w ciągu czterech do dziesięciu tygodni leczenia, lecz u pacjentów z przerzutami do kości może ona wystąpić dopiero po kilku miesiącach.

Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dostosowywanie dawkowania nie jest konieczne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy należy przyjmować podczas posiłku. Tabletki należy połykać w całości, popijając wystarczającą ilością płynu.

Jeśli konieczne jest przyjmowanie więcej niż jednej tabletki, dawkę produktu Tamoxifen-Ebewe można przyjmować jeden raz lub dwa razy na dobę.

Czas leczenia ustalany jest indywidualnie dla każdego pacjenta i zależy od ciężkości i przebiegu choroby.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na tamoksyfen lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Ciężka małopłytkowość, leukopenia lub hiperkalcemia.
Cięża.

Produktu leczniczego nie wolno stosować u dzieci.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas leczenia należy zachować szczególną ostrożność i uważnie obserwować stan pacjentów z:

- chorobami wątroby i nerek;
- cukrzycą;
- chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie;
- zaburzeniami widzenia.

U wszystkich pacjentów należy rozważyć ryzyko i korzyści wynikające z leczenia tamoksyfenem przed jego zastosowaniem.

Leczenie tamoksyfenem wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania zmian w błonie śluzowej macicy, w tym z rozrostem, polipami, rakiem i mięsakami macicy (głównie złośliwe guzy mieszane mezodermalne).

Częstość i charakterystyka tych zmian wskazuje, że zasadniczy mechanizm związany jest z estrogenowymi właściwościami tamoksyfenu.

Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w odstępach co najmniej 6-miesięcznych należy przeprowadzić badanie internistyczne. Pacjentki należy poddać również badaniu ginekologicznemu i dokładnie zbadać wszelkie nieprawidłowe objawy, tj. krwawienie z dróg rodnych o niewyjaśnionej etiologii, nieregularne miesiączki, upławy oraz bóle lub ucisk w okolicy miednicy.

U kobiet przyjmujących tamoksyfen należy uważnie kontrolować, czy nie występuje u nich rozrost błony śluzowej macicy. W razie stwierdzenia nietypowego rozrostu endometrium tamoksyfen należy odstawić, wdrożyć odpowiednie leczenie, a przed ponownym rozpoczęciem podawania tamoksyfenu rozważyć wykonanie histerektomii.

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentek leczonych tamoksyfenem z powodu raka piersi obserwowano występowanie pierwotnych nowotworów innych niż nowotwory śluzówki macicy lub nowotwory drugiej piersi.

Opisano zaburzenia widzenia obejmujące zmniejszenie ostrości widzenia, zmętnienie rogówki, zaćmę, retinopatię. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w czasie jego trwania, a także w przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia (osłabienie wzroku) zaleca się wykonywanie badań okulistycznych. Badania mogą ujawnić wczesne uszkodzenia rogówki lub siatkówki, które mogą ustąpić po przerwaniu leczenia.

U pacjentów z wcześniejszymi chorobami wątroby konieczna jest dokładna kontrola czynności wątroby. Okresowo należy kontrolować obraz krwi (szczególnie liczbę płytek krwi), czynność wątroby i nerek oraz oznaczać stężenie wapnia i glukozy we krwi. W celu wczesnego wykrycia przerzutów zaleca się dalsze okresowe badania kontrolne (badanie rentgenowskie płuc i kości, ultrasonografia wątroby).

Żylny zespół zakrzepowo-zatorowy

U pacjentów leczonych tamoksyfenem zwiększa się ryzyko żylnego zespołu zakrzepowo-zatorowego, patrz punkt 4.8.

U pacjentów z rakiem piersi należy przeprowadzić szczegółowy wywiad, w tym również wywiad rodzinny, dotyczący występowania żylnego zespołu zakrzepowo-zatorowego. U pacjentów z czynnikami sprzyjającymi występowaniu zaburzeń zatorowo-zakrzepowych należy przeprowadzić szczegółowe badania w celu potwierdzenia ryzyka zespołu zakrzepowo-zatorowego. Decyzję o zastosowaniu tamoksyfenu należy podejmować na podstawie oceny ryzyka zespołu zatorowo-zakrzepowego i korzyści wynikających z leczenia.

U niektórych pacjentów uzasadnione może być jednoczesne zastosowanie tamoksyfenu i profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Ponadto ryzyko żylnego zespołu zakrzepowo-zatorowego zwiększa się z wiekiem; jest większe u pacjentów ze znaczną otyłością i z innymi czynnikami ryzyka tego zespołu.

U pacjentów z rakiem piersi ryzyko zespołu zatorowo-zakrzepowego jest większe również w przypadku jednoczesnego stosowania chemioterapii - patrz punkt 4.5.

Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy zespołu zakrzepowo-zatorowego, leczenie tamoksyfenem należy natychmiast przerwać i rozpocząć odpowiednie postępowanie przeciwzakrzepowe. Decyzję o ponownym zastosowaniu tamoksyfenu należy podjąć, biorąc pod uwagę ryzyko związane zarówno z jego stosowaniem, jak i brakiem leczenia tamoksyfenem. Należy poinformować pacjenta, aby w przypadku zaobserwowania objawów zespołu zakrzepowo-zatorowego natychmiast skontaktował się z lekarzem.

Unieruchomienie pacjenta i zabiegi chirurgiczne

Stosowanie tamoksyfenu u pacjentów z rakiem piersi można przerwać tylko wtedy, gdy ryzyko zespołu zakrzepowo-zatorowego znacząco przewyższa ryzyko związane z przerwaniem leczenia. U wszystkich pacjentów należy stosować odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową. Podczas hospitalizacji należy stosować pończochy przeciwzakrzepowe, możliwie wczesne uruchamianie pacjenta oraz leczenie przeciwzakrzepowe.

Tamoxifen-Ebewe zawiera laktozę, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie tamoksyfenu i leków zawierających hormony estrogenowe może spowodować osłabienie działania obu leków (np. zmniejszenie skuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych).

Tamoksyfen może spowodować nasilenie działania jednocześnie stosowanego leku przeciwzakrzepowego z grupy pochodnych kumaryny (znaczące wydłużenie czasu protrombinowego). Jednoczesne stosowanie tamoksyfenu i inhibitorów agregacji płytek może nasilać skłonność do krwawień w fazie małopłytkowości. Zaleca się ściśle monitorowanie procesu krzepnięcia.

W przypadku jednoczesnego podawania tamoksyfenu z lekami cytotoksycznymi częściej opisywano występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tamoksyfenu i innych leków (np. ryfampicyny), które zwiększają aktywność izoenzymu CYP3A4 układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącego udział w metabolizmie tamoksyfenu, ze względu na możliwość zmniejszenia stężenia leku w surowicy. Nie wiadomo, czy zjawisko to ma znaczenie kliniczne.

Wykazano, że jednoczesne leczenie bromokryptyną zwiększa stężenie tamoksyfenu i jego czynnego metabolitu N-demetylotamoksyfenu w surowicy.

Nie badano wpływu pokarmu na wchłanianie tamoksyfenu. Jednak jego wpływ na parametry kinetyczne w stanie równowagi jest mało prawdopodobny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Tamoksyfenu nie wolno stosować w czasie ciąży. Istnieje niewielka ilość doniesień o wystąpieniu poronień samoistnych, wad wrodzonych, obumarcia płodu po zastosowaniu tamoksyfenu u kobiet w ciąży. Jednak związek przyczynowy nie został ustalony.

Badania wpływu na reprodukcję szczurów, królików i małp nie wykazały działania teratogennego.

Przed rozpoczęciem leczenia należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. Konieczne jest stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu. Nie są wskazane doustne środki antykoncepcyjne.

Przed rozpoczęciem leczenia wskazane jest przerwanie karmienia piersią. Nie wiadomo, czy tamoksyfen przenika do mleka kobiecego. Karmienie piersią w czasie leczenia tamoksyfenem nie jest wskazane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma danych dotyczących wpływu tamoksyfenu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Klasyfikacja częstości działań niepożądanych:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)

Niezbyt często: zaczerwienienie guza

U niewielkiej liczby pacjentów z przerzutami do kości na początku leczenia wystąpiła hiperkalcemia. Początkowo możliwe jest wystąpienie bólu kości i bólu w obrębie guza oraz zaczerwienienie wokół zmian skórnych, co może być wskaźnikiem pożądanej reakcji na leczenie. Możliwe jest nasilenie istniejących zmian skórnych lub pojawienie się nowych.

Ze stosowaniem tamoksyfenu związane jest zwiększenie ryzyka rozwoju proliferacyjnych zmian błony śluzowej macicy, jak rozrost, polipy, endometrioza. Ryzyko rozwoju raka błony śluzowej macicy zwiększa się wraz z czasem leczenia i ustalono, że jest 2-3-krotnie większe u pacjentek leczonych tamoksyfenem niż u kobiet nieleczonych.

Podczas leczenia tamoksyfenem obserwowano również zwiększenie częstości mięsaków macicy (głównie złośliwych guzów mieszanych mezodermalnych). Jednak korzyści z leczenia odnoszone przez kobiety z rakiem piersi przewyższają ryzyko rozwoju nowotworu błony śluzowej macicy.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: leukopenia (czasami z niedokrwistością i (lub) małopłytkowością), małopłytkowość (zazwyczaj od $80\ 000$ i $90\ 000/\text{mm}^3$)

Bardzo rzadko: neutropenia i pancytopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: zatrzymanie płynów.

Rzadko: jadłowstręt.

Bardzo rzadko: zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, czasami z zapaleniem trzustki.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: depresja, u mężczyzn utrata libido

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: uczucie pustki w głowie, ból głowy.

Rzadko: zaburzenia smaku, drżenie nóg.

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zmniejszenie ostrości widzenia, zmętnienie rogówki, zaćma i retinopatia.

Prawdopodobnie objawy te zależą od dawki i czasu leczenia i mogą ustąpić po odstawieniu tamoksyfenu.

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: uderzenia gorąca.

Niezbyt często: zakrzepica (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: zatorowość (płucna), śródmiąższowe zapalenie płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności, wymioty.

Rzadko: zaparcie, biegunka, zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: stłuszczenie wątroby, zastój żółci i zapalenie wątroby, ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: łysienie.

Rzadko: intensywny wzrost włosów, wysypka skórna, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, pęcherzyca.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: nietypowe krwawienia z dróg rodnych, zaburzenia miesiączkowania, upławy.

Niezbyt często: odwracalne powiększenie torbieli jajników u kobiet przed menopauzą.

Rzadko: świąd sromu, zatrzymanie miesiączki, u mężczyzn impotencja.

Zmiany rozrostowe endometrium, patrz punkt 4.4.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: uczucie zmęczenia, rozkojarzenie.

Badania diagnostyczne

Rzadko: zmiany profilu lipidowego w surowicy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Większość z wymienionych wyżej działań niepożądanych jest przemijająca i często można im zapobiec zmniejszając dawkę.

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu tamoksyfenu można oczekiwać nasilenia działań niepożądanych związanych z farmakologicznym działaniem leku.

W doświadczeniach na zwierzętach zastosowanie dawek dobowych 100- do 200-krotnie większych od zalecanych u ludzi powodowało wystąpienie działań charakterystycznych dla estrogenów. Dane literaturowe wskazują, że tamoksyfen podany w dawce kilkakrotnie większej od zalecanej może spowodować wydłużenie odstępu QT w EKG.

Nie ma specyficznej odtrutki na tamoksyfen. Po przedawkowaniu należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące. Antyestrogeny.
Kod ATC: L02BA01

Tamoksyfen jest silnym niesteroidowym antagonistą estrogenów. Wykazuje też właściwości częściowego lub pełnego agonisty, w zależności od tkanki docelowej i badanego gatunku. U ludzi najsilniej wyrażone jest działanie antyestrogenowe.

Tamoksyfen wykazuje aktywność antyestrogenową przez wiązanie się z domeną blokującą steroidy w receptorze estrogenowym i hamowanie działania estradiolu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym tamoksyfen jest szybko wchłaniany do krwi. Maksymalne stężenie jest osiągane po 4-7 godzinach od podania.

Dystrybucja

Stężenie w stanie stacjonarnym jest osiągane po około 4 tygodniach leczenia tamoksyfenem w dawce 40 mg na dobę. Stężenie w stanie stacjonarnym wynosi około 300 ng/ml. Tamoksyfen silnie wiąże się z białkami osocza (wiązanie z albuminami wynosi prawie 100%).

Metabolizm

Tamoksyfen jest metabolizowany w procesie hydroksylacji, demetylacji i sprzęgania. Część metabolitów wykazuje działanie kliniczne podobne do działania tamoksyfenu. Zwiększa to jego działanie terapeutyczne.

Wydalenie

Tamoksyfen jest wydalany przede wszystkim z kałem. Jego okres półtrwania wynosi około 7 dni. Okres półtrwania głównego metabolitu tamoksyfenu, N-demetylotamoksyfenu, wynosi 14 dni.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U szczurów tamoksyfen podawany w dawkach 5, 20 i 35 mg/kg mc./dobę przez 2 lata powodował zależne od dawki występowanie raka wątrobowokomórkowego. Niezależne doniesienia na temat sześciomiesięcznych badań na szczurach wykazały występowanie złośliwego nowotworu wątroby. W 13-miesięcznych badaniach zmian w układzie wewnątrzwydzielniczym u niedojrzałych i dojrzałych myszy otrzymujących tamoksyfen stwierdzono guza komórek warstwy ziarnistej pęcherzyka jajnikowego oraz guzy komórek śródmięzszowych jąder. Nie stwierdzono działania genotoksycznego.

W badaniach wpływu na rozwój układu rozrodczego płodu u gryzoni stosowanie tamoksyfenu związane było ze zmianami podobnymi do wywoływanych przez estradiol, etynyloestradiał, klomifen i dietylostylbestrol (DES). Chociaż kliniczne znaczenie tych zmian jest nieznane, niektóre z nich, szczególnie występowanie dysplazji gruczołów pochwy, są podobne do obserwowanych u młodych

kobiet, które stosowały DES domacicznie i u których ryzyko rozwoju jasnokomórkowego raka szyjki macicy i pochwy wynosiło 1 do 1000.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna
Skrobia kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik z polipropylenu z polietylenowym korkiem, w tekturowym pudełku, zawierający 30 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG
Mondseestrasse 11
A-44866 Unterach, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tamoxifen-Ebewe 10 Pozwolenie nr R/7225
Tamoxifen-Ebewe 20 Pozwolenie nr R/7224

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7.07.1997 r.
Data przedłużenia pozwolenia: 5.06.2008 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**