

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD WZGLĘD
MERYTORYCZNY

2008-06-27

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TAMOXIFEN 20 Hexal

20 mg, tabletki powlekane

Tamoxifenum

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Cytrynian tamoksyfenu 30,4 mg (co odpowiada 20 mg tamoksyfenu)

Laktoza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, o gładkiej powierzchni, okrągłe, wypukłe po obu stronach tabletki powlekane z rowkiem podziału po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie uzupełniające po pierwotnej terapii raka piersi.
- Leczenie zaawansowanego raka piersi z przerzutami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zwykle stosowana dawka dobową tamoksyfenu wynosi 20–40 mg. Dawka 20 mg jest zazwyczaj wystarczająca.

Tabletki powlekane należy przyjmować podczas posiłków, połykając je w całości i popijając płynem. Leczenie tamoksyfenem jest zwykle długotrwałe i powinno być prowadzone przez doświadczonych lekarzy-onkologów.

W leczeniu uzupełniającym wczesnego raka sutka z dodatnim receptorem hormonalnym zaleca się obecnie co najmniej 5-letnią kurację. Nie ustalono jeszcze optymalnego czasu trwania leczenia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na tamoksyfen lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężka małopłytkowość, leukopenia lub hiperkalcemia. W tych przypadkach zaleca się indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka oraz szczególnie uważne monitorowanie pacjentki.
- Ciąża (patrz: pkt. 4.4)
- Leku nie wolno stosować u dzieci.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentki w wieku przed menopauzą należy dokładnie zbadać przed rozpoczęciem leczenia w celu wykluczenia ciąży. Pacjentki należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu w przypadku

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Młodowa 15

zajścia w ciążę podczas terapii tamoksyfenem lub w okresie 2 miesięcy po zakończeniu leczenia tym preparatem.

Z powodu podwyższonego ryzyka zmian nowotworowych w śluzówce macicy związanego z leczeniem tamoksyfenem, u kobiet przed menopauzą należy niezwłocznie ustalić przyczynę każdego krwawienia z dróg rodnych lub nieregularnych krwawień, upławów z pochwy, uczucia wzmożonego ciśnienia w miednicy lub bólu w obrębie miednicy.

Podczas leczenia tamoksyfenem pacjentki z zachowaną macicą powinny w każdym roku poddawać się badaniu ginekologicznemu w kierunku zmian w obrębie śluzówki macicy.

O częstotliwości badań ginekologicznych pacjentek z guzami przerzutowymi decyduje lekarz.

Na początku leczenia tamoksyfenem należy wykonać badania okulistyczne. W razie wystąpienia zaburzeń widzenia podczas terapii tamoksyfenem niezbędne jest badanie okulistyczne, gdyż niektóre zmiany wykryte we wczesnym etapie ustępują po zaprzestaniu leczenia.

U pacjentek leczonych tamoksyfenem obserwowano 2-3 krotne zwiększone ryzyko występowania zakrzepicy żyłnej. Ryzyko to wzrastało w przypadku współistnienia takich czynników jak otyłość, podeszły wiek i jednocześnie stosowana chemioterapia. U pacjentek z rakiem piersi i współistniejącymi czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy żyłnej należy rozważyć długoterminowe leczenie przeciwzakrzepowe. Leczenie tamoksyfenem należy przerwać tylko w takim przypadku, jeżeli ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej spowodowanej leczeniem tamoksyfenem przewyższa korzyści związane z nagłym przerwaniem leczenia. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia zakrzepicy żyłnej i o konieczności jak najszybszego zwrócenia się do lekarza w przypadku zaobserwowania jakichkolwiek objawów zakrzepicy- w takich przypadkach leczenie tamoksyfenem należy przerwać i wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwzakrzepowe.

Inne uwagi

U zdrowych pacjentek leczonych tamoksyfenem należy regularnie kontrolować morfologię krwi (włącznie z liczbą płytek krwi), czynność wątroby i stężenie wapnia w surowicy.

Wyraźnie zwiększone stężenie triglicerydów w trakcie leczenia tamoksyfenem było w większości związane z zaburzeniami metabolizmu lipidów, jednak kontrolowanie stężenia glicerydów w surowicy wydaje się uzasadnione.

Ważne informacje o niektórych składnikach preparatu

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- W trakcie leczenia tamoksyfenem nie należy stosować innych preparatów hormonalnych, zwłaszcza zawierających estrogeny (np. doustne środki antykoncepcyjne), ze względu na możliwe wzajemne osłabienie działania.
- Jednoczesne stosowanie tamoksyfenu i leków hamujących agregację płytek krwi może nasilić ryzyko krwawienia podczas ewentualnej fazy małopłytkowości.
- Jednoczesne stosowanie tamoksyfenu i doustnych leków przeciwzakrzepowych typu kumaryny-warfaryny, może prowadzić do wydłużenia czasu protrombinowego i zaburzeń krzepnięcia. Stosowanie obydwu leków wymaga więc szczególnej kontroli parametrów krzepnięcia, zwłaszcza na początku leczenia.
- Jednoczesne zastosowanie aminoglutetimidu może prowadzić do zmniejszenia stężenia tamoksyfenu w osoczu i osłabienia jego działania.
- Tamoksyfen i jego główne metabolity są silnymi inhibitorami oksydaz w układzie cytochromu P450. Nieznany jest wpływ tamoksyfenu na metabolizm i wydalanie innych leków cytotoksycznych aktywowanych przez te enzymy (np. cyklofosfamidu).

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

4.6 Cięża i laktacja

Brak wystarczających doświadczeń dotyczących stosowania tamoksyfenu u kobiet w okresie ciąży i laktacji. Doświadczenia na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozród (patrz: pkt 5.3). Tamoksyfenu nie wolno stosować podczas ciąży. Z tego względu przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć możliwość istnienia ciąży, a podczas terapii tamoksyfendem pacjentki powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży metodami antykoncepcji niehormonalnej. Tamoksyfen w dawce 20 mg dwa razy na dobę hamuje laktację u ludzi. Wytwarzanie mleka nie zostaje wznowione nawet po przerwaniu leczenia, dlatego podczas terapii tamoksyfendem nie jest możliwe karmienie piersią. Albo nie należy karmić piersią, albo trzeba przerwać leczenie tamoksyfendem na okres karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych

Lek nie upośledza zdolności do kierowania pojazdami mechanicznymi i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane na podstawie częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1,000$ do $\leq 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10,000$ do $\leq 1/1,000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10,000$), łącznie z pojedynczymi przypadkami)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: uderzenia gorąca, częściowo w wyniku przeciwestrogenowego działania tamoksyfenu.

Często: w początkowym okresie leczenia ból kości i ból w okolicy tkanki objętej chorobą.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: zmiany liczby krwinek, takie jak przejściowa niedokrwistość, leukopenia i przejściowa małopłytkowość z wartościami zazwyczaj na poziomie 80 000-90 000/ μ l, a czasami powyżej.

Bardzo rzadko: ciężka neutropenia i pancytopenia.

Zaburzenia endokrynologiczne

Niezbyt często: hiperkalcemia, zwłaszcza na początku leczenia u pacjentek z przerzutami do kości.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zatrzymanie płynów, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy.

Bardzo rzadko: ciężka hipertriglicerydemia, częściowo z zapaleniem trzustki.

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: senność, ból głowy i nastrój depresyjny.

Zaburzenia oka:

Często: zaburzenia widzenia, tylko częściowo odwracalne, często spowodowane zaćmą, zmętnieniem rogówki i (lub) retinopatią. Ryzyko zaćmy zwiększa się wraz z czasem stosowania tamoksyfenu.

Zaburzenia naczyniowe:

Często: zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych, zatorowość tętnicy płucnej, zwłaszcza w terapii skojarzonej z chemioterapeutykami.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Bardzo rzadko: śródmiąższowe zapalenie płuc.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności.

Niezbyt często: wymioty.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: zmiany aktywności enzymów wątrobowych i stłuszczenie wątroby, cholestaza, zapalenie wątroby i żółtaczką,

Bardzo rzadko: agranulocytoza związana z martwicą komórek wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: łysienie.

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, wysypka.

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevens-Johnsona lub pęcherzyca.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Bardzo często: upławy i świąd sromu, krwawienia z dróg rodnych. U pacjentek przed menopauzą bardzo często zaburzenia cyklu aż do całkowitego zahamowania miesiączkowania.

Rzadko: mięśniaki macicy i torbiele jajników.

Podczas leczenia tamoksyfenem mogą wystąpić nasilone zmiany rozrostowe błony śluzowej macicy w postaci hiperplazji endometrium, polipów endometrium i nowotworów endometrium. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy, ryzyko raka endometrium wzrasta 2-4-krotnie wraz z wydłużeniem czasu leczenia tamoksyfenem, w porównaniu z kobietami nieleczonymi tamoksyfenem.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania: Niewiele wiadomo o przedawkowaniu tamoksyfenu u ludzi. Przy dawkach dobowych 160 mg/m² i wyższych pojawiały się zmiany w EKG (wydłużony odcinek QT), a przy dawkach dobowych 300 mg/m² występowała neurotoksyczność (drżenie, hiperrefleksja, chwiejny chód i zawroty głowy).

Przedawkowanie leku może powodować wzmożone działania przeciwestrogenowe. W badaniach na zwierzętach, u których zastosowano tamoksifen w dawkach 100-200-krotnie przekraczających dawkę terapeutyczną, stwierdzono również działanie estrogenowe.

Postępowanie w przypadku przedawkowania :

Ponieważ nie ma swoistego antidotum, w razie przedawkowania tamoksyfenu należy wdrożyć leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, antyestrogeny.

Kod ATC: L02BA01

Tamoksyfen hamuje konkurencyjnie wiązanie estrogenów z receptorami hormonalnymi w cytoplazmie, w wyniku czego ogranicza podziały komórkowe w tkankach zależnych od estrogenów. W przerzutowym raku piersi pełna lub częściowa remisja, zwłaszcza w przerzutach do tkanek miękkich i kości, występuje w około 50-60% przypadków, jeśli w tkance nowotworowej znajdują się receptory estrogenowe, i tylko w około 10% przypadków, gdy brak tych receptorów.

U kobiet z guzami z dodatnimi receptorami estrogenowymi lub guzami z nieznanym statusem receptorów, które otrzymały leczenie uzupełniające tamoksifenem, stwierdzono znacznie mniej nawrotów i zwiększony odsetek 10-letniego przeżycia; 5-letnie leczenie dawało znacznie lepszy skutek niż leczenie przez okres 1 roku lub 2 lat. To korzystne działanie prawdopodobnie

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

wieku pacjentki, jej statusu menopauzalnego, ani od dawki tamoksyfenu czy dodatkowej chemioterapii.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tamoksyfen dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w surowicy osiąga po 4-7 godzinach od podania doustnego. W 98% wiąże się z białkami osocza. Średni okres półtrwania w osoczu wynosi 7 dni.

Tamoksyfen jest w znacznym stopniu metabolizowany. Głównym metabolitem w surowicy jest N-emetylotamoksyfen. Wszystkie metabolity mają podobne własności antyestrogenowe, jak związek macierzysty. Tamoksyfen i jego metabolity gromadzą się w wątrobie, płucach, mózgu, trzustce, skórze i kościach.

Ze względu na wzmożone krążenie wewnątrzwątrobowe u pacjentów podczas przewlekłej terapii tamoksyfen gromadzi się w surowicy. W dawce dobowej 20-40 mg stan stacjonarny osiągany jest najwcześniej po upływie 4 tygodni.

Tamoksyfen wydala się głównie z kałem w postaci różnych metabolitów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra (LD_{50})

Toksyczność ostrą tamoksyfenu badano u szczurów i u myszy. LD_{50} po podaniu doustnym wynosiła odpowiednio 3 i 2,5 g/kg m.c., a LD_{50} po podaniu dożylnym miała wartość u obydwu gatunków około 62,5 mg/kg m.c.

Toksyczność przewlekła

Badania toksyczności przewlekłej prowadzono u szczurów i myszy przez 15 miesięcy. Stwierdzono zmiany histopatologiczne w narządach rozrodczych. Zmiany te były zazwyczaj odwracalne i można je było wyjaśnić własnościami farmakologicznymi tamoksyfenu. Dodatkowo występowała też zaćma.

Możliwe działanie mutagenne i rakotwórcze

Badania *in vivo* i *in vitro* w różnych systemach potwierdzają opinię, że tamoksyfen po aktywacji wątrobowej ma działanie genotoksyczne. W długotrwałych badaniach obserwowano guzy wątroby u szczurów i guzy gonad u myszy, choć znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest jasne. Raporty kliniczne dowodzą nasilonego ryzyka tworzenia nowotworów błony śluzowej macicy.

Toksyczny wpływ na rozród

Tamoksyfen w niskiej dawce zapobiega zagnieżdżeniu się jaja, a w dawce dobowej powyżej 2 mg/kg m.c. powoduje poronienie. Badania embriotoksyczności u różnych gatunków zwierząt nie dostarczyły dowodów działania teratogennego, a działanie zabójcze dla zarodków obserwowano u szczurów przy dawce dobowej od 0,5 mg/kg m.c.

Ekspozycja wewnątrzmaciczna myszy podczas rozwoju zarodkowego oraz leczenie noworodków szczura i myszy tamoksyfenem powodowało uszkodzenie żeńskich narządów płciowych, co można było wykryć w dorosłym wieku. Dorosłe samice wykazywały również zmiany wsteczne w narządach rozrodczych po długotrwałym podawaniu dawek dobowych powyżej 0,05 mg/kg m.c. U samców po długotrwałej i krótkiej terapii tamoksyfenem opisano zmniejszenie masy jąder i osłabienie procesu spermatogenezy spowodowane hamowaniem wydzielania gonadotropiny w przysadce.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, karboksymetyloskrobia sodowa, powidon (Kollidon 25), celuloza mikrokryształiczna, magnezu stearynian, tytanu dwutlenek (E 171), hydroksypropylometyloceluloza, glikol polietylenowy 4000.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są dotychczas znane.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w suchym miejscu, w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 i 100 tabletek powlekanych w blistrach Aluminium/PVC/PVDC umieszczonych w tekturowym pudełku.

6.6 Szczegółowe środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tamoxifen 20 Hexal, Pozwolenie Nr R/3310,

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

08.08.94, 21.09.1994, 31.12.1999, 08.03.2005, 30.06.2005, 10.02.2006, 21.09.2006, 16.09.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008-11-05

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Młodowa 15