

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

27 LIP. 2007

Tamoxifen-Ebewe 10, tabletki 10 mg

Tamoxifen-Ebewe 20, tabletki 20 mg

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki zawierające 10 mg lub 20 mg tamoksyfenu (*Tamoxifenum*) jako substancję czynną.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie raka piersi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka dobową produktu Tamoxifen-Ebewe wynosi 20 mg. U pacjentów z zaawansowanym stopniem choroby stosowano dawki 30 lub 40 mg.

U pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie zachodzi konieczność dostosowywania dawkowania.

Nie ustalono schematu dawkowania u dzieci.

Maksymalna dawka dobową produktu Tamoxifen-Ebewe wynosi 40 mg. Obiektywna reakcja pozytywna obserwowana jest zwykle w ciągu czterech do dziesięciu tygodni leczenia, lecz u pacjentów z przerzutami do kości może wystąpić dopiero po kilku miesiącach.

Tabletki należy przyjmować popijając płynem.

W przypadku, kiedy konieczne jest przyjmowanie więcej niż jednej tabletki produktu Tamoxifen-Ebewe, można je przyjmować jeden raz lub dwa razy na dobę.

Czas leczenia zależy od stopnia ciężkości choroby, zwykle długotrwałe leczenie prowadzi się aż do nawrotu choroby.

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na tamoksyfen lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
Ciężka małopłytkowość, leukopenia lub hiperkalcemia.
Ciąża, u pacjentek w okresie przed menopauzą należy wykluczyć ciążę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność i prowadzić dokładną obserwację pacjentów z: chorobami wątroby i nerek, cukrzycą, z chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie, z zaburzeniami widzenia.

W związku z leczeniem tamoksyfenem odnotowano zwiększenie częstości występowania zmian błony śluzowej macicy, w tym z rozrostem, polipami, rakiem i mięsakiem macicy (głównie złośliwe guzy mieszane mezodermalne). Częstość i charakterystyka tych zmian wskazuje, że zasadniczy mechanizm związany jest z estrogenowymi właściwościami tamoksyfenu.

Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów mających otrzymać lub otrzymujących w przeszłości tamoksyfen należy przeprowadzić, co najmniej w odstępach 6-miesięcznych, badanie ginekologiczne, jak również internistyczne i dokładnie zbadać wszelkie nienaturalne objawy, krwawienie z dróg rodnych o niewyjaśnionej etiologii, nieregularne miesiączki, upławy oraz objawy takie, jak bóle lub ucisk w okolicy miednicy.

U kobiet przyjmujących tamoksyfen należy prowadzić ścisłą obserwację w kierunku rozrostu błony śluzowej macicy. Jeśli wystąpi nietypowy rozrost, należy odstawić tamoksyfen, wdrożyć odpowiednie leczenie, a przed ponownym rozpoczęciem podawania tamoksyfenu należy rozważyć wykonanie histerektomii.

Podczas badań klinicznych, u pacjentek leczonych tamoksyfenem z powodu raka piersi, obserwowano wystąpienie pierwotnych nowotworów innych niż nowotwory śluzówki macicy czy nowotwory drugiej piersi.

Opisano zaburzenia widzenia obejmujące zmniejszenie ostrości widzenia, zmętnienie rogówki, zaćmę, retinopatię. Dlatego też 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 odstawieniu leczenia.

W przypadku wcześniejszego występowania chorób wątroby konieczna jest dokładna kontrola czynności wątroby. Okresowo należy wykonywać badania obrazu krwi (szczególnie liczby płytek), czynności wątroby i nerek oraz stężenia wapnia i cukru we krwi. Zaleca się dalsze okresowe badania kontrolne (badanie rentgenowskie płuc i kości, ultrasonografia wątroby), w celu wczesnego wykrycia przerzutów.

Żyłny zespół zakrzepowo-zatorowy

Ryzyko wystąpienia żylnego zespołu zakrzepowo-zatorowego jest większe u zażywających tamoksyfen - patrz punkt 4.8.

U pacjentów z rakiem piersi należy przeprowadzić szczegółowy wywiad, w tym również wywiad rodzinny, dotyczący występowania żylnego zespołu zakrzepowo-zatorowego. Jeżeli u pacjentów występują czynniki sprzyjające występowaniu

zaburzeń zatorowo-zakrzepowych, należy przeprowadzić szczegółowe badania w celu potwierdzenia czynników ryzyka zespołu zakrzepowo-zatorowego. Decyzja o zastosowaniu tamoksyfenu powinna być podjęta na podstawie oceny ryzyka wystąpienia zespołu zatorowo-zakrzepowego i korzyści wynikających z leczenia.

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

Dodatkowo ryzyko wystąpienia żylnego zespołu zakrzepowo-zatorowego zwiększa się wraz z wiekiem, w przypadku znacznej otyłości oraz w przypadku występowania innych czynników ryzyka tego zespołu. U wszystkich pacjentów, należy rozważyć ryzyko i korzyści wynikające z leczenia tamoksyfenem przed jego zastosowaniem. U pacjentów z rakiem piersi, ryzyko wystąpienia 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 zarówno związane 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: U pacjentów z rakiem piersi, leczenie tamoksyfenem może zostać przerwane tylko, jeżeli ryzyko wystąpienia 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.

Produkt Tamoxifen-Ebewe zawiera laktozę, dlatego pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

W przypadku równoczesnego stosowania leków zawierających hormony estrogenowe możliwe jest osłabienie działania obu leków (np. zawadne może okazać się działanie środka antykoncepcyjnego).

Równoczesne stosowanie tamoksyfenu z przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny może powodować nasilenie działania przeciwzakrzepowego (znaczne wydłużenie czasu protrombinowego).

Równoczesne stosowanie tamoksyfenu z inhibitorami agregacji płytek może nasilać tendencję do krwawień w mogącej wystąpić fazie małopłytkowości.

Zaleca się ściśle monitorowanie procesu krzepnięcia.

Występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych opisywano częściej w przypadku podawania tamoksyfenu jednocześnie ze środkami cytotoksycznymi.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tamoksyfenu i innych leków, które zwiększają aktywność enzymu CYP 3A4 układu enzymatycznego cytochromu P450 (np. ryfampicyny). Zwiększenie aktywności enzymu CYP 3A4, który bierze udział w metabolizmie tamoksyfenu, może spowodować zmniejszenia stężenia leku w surowicy. Nie wiadomo, czy zjawisko to ma znaczenie kliniczne.

Wykazano, że równoczesne leczenie bromokryptyną zwiększało stężenie tamoksyfenu i jego aktywnego metabolitu N-demetylotamoksyfenu w surowicy.

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

4.6 Ciąża i laktacja

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

Badania wpływu na reprodukcję wykonane na szczurach, królikach i małpach nie wykazały działania teratogennego.

W badaniach wpływu na rozwój układu rozrodczego płodu wykonanych na gryzoniach, stosowanie tamoksyfenu związane było ze zmianami podobnymi do wywoływanych przez estradiol, etynyloestardiol, 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.

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

Nie wiadomo, czy tamoksyfen przenika do mleka. Karmienie piersią w czasie leczenia tamoksyfenem nie jest wskazane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie ma danych dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

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

4.8 Działania niepożądane

Klasyfikacja częstości występowania działań niepożądanych:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Pęcherzyca

Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)

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

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 występowania mięsaków macicy (głównie złośliwych guzów mieszanych mezodermalnych). Jednak korzyści odnoszone przez kobiety z rakiem piersi przewyższają ryzyko rozwoju nowotworu błony śluzowej macicy.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Leukopenia, czasami wraz z niedokrwistością i (lub) małopłytkowością.

Małopłytkowość (liczba płytek zazwyczaj pomiędzy 80 000 i 90 000/mm³)

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

Neutropenię i pancytopenię.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Zatrzymanie płynów.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Jadłowstręt.

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

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

Zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, czasami wraz z zapaleniem trzustki.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$)

Depresja, u mężczyzn utrata libido

Zaburzenia układu nerwowego

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

Uczucie pustki w głowie, ból głowy.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$)

Zaburzenia odczuwania smaku, drgawki nóg.

Zaburzenia oka

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

Oslabienie ostrości widzenia, zmętnienie rogówki, zaćmę i retinopatię. Prawdopodobnie objawy te zależą od dawki i czasu leczenia i mogą ulegać poprawie po odstawieniu tamoksyfenu.

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Uderzenia gorąca.

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

Zakrzepica. Równoczesne podawanie tamoksyfenu i środków cytotoksycznych może zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Zatorowość (płucna), śródmiąższowe zapalenie płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Nudności, wymioty.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$)

Zaparcia, biegunka, zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$)

Stłuszczenie wątroby, zastój żółci i zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Łysienie.

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

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Intensywny wzrost włosów, wysypka skórna, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, pęcherzyca.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Nietypowe krwawienia z dróg rodnych, zaburzenia miesiączkowania, upławy.

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

U kobiet przed menopauzą, stosujących tamoksyfen obserwowano odwracalne powiększenie torbieli jajników.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Świąd sromu, u mężczyzn impotencja.

U kobiet przed menopauzą może wystąpić zatrzymanie miesiączki.

Stosowanie tamoksyfenu było związane ze zwiększeniem ryzyka rozwoju zmian rozrostowych śluzówki macicy, w wyniku hiperplazji i endometriozy.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Uczucie zmęczenia, rozkojarzenie.

Badania diagnostyczne

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Wpływ na profil lipidów w surowicy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Większość z wymienionych wyżej działań niepożądanych jest odwracalna i często można im przeciwdziałać za pomocą zmniejszenia dawki.

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu produktu Tamoxifen-Ebewe można oczekiwać nasilenia działań niepożądanych związanych z farmakologicznym działaniem leku.

W doświadczeniach na zwierzętach po zastosowaniu dawek dobowych 100 do 200-krotnie większych od zalecanych obserwowano wystąpienie działań charakterystycznych dla estrogenów.

Zanotowano doniesienia w literaturze, że tamoksyfen, podany w kilkakrotnie większej dawce od zalecanej może spowodować wydłużenie odstępu QT w wykresie EKG.

Nie ma specyficznej odtrutki dla tamoksyfenu. 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 u ludzi wykazuje aktywność antyestrogenową poprzez 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 do 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 się wiąże z białkami osocza. Z albuminami wiąże się w prawie 100%.

Metabolizm

Tamoksyfen jest metabolizowany na drodze 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/dobę przez 2 lata wywoływał 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, w przeciwieństwie do zwierząt w grupie kontrolnej, u zwierząt otrzymujących tamoksyfen stwierdzono guz komórek warstwy ziarnistej pęcherzyka jajnikowego oraz guzy komórek śródmiaższowych jąder. Nie stwierdzono działania genotoksycznego.

W badaniach wpływu na rozwój układu rozrodczego płodu wykonanych na gryzoniach, stosowanie tamoksyfenu w dawkach wynoszących 0,3 do 2,4 maksymalnej dawki zalecanej u ludzi związane było u obu płci ze zmianami podobnymi do wywoływanych przez estradiol i dietylostylbestrol: gruczolistość pochwy podobna do obserwowanej u młodych kobiet, które stosowały domacicznie dietylostylbestrol i u których ryzyko rozwoju jasnokomórkowego raka szyjki i trzonu macicy wynosiło 1 do 1000.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna
Skrobia kukurydziana
Krzemu dwutlenek bezwodny, koloidalny
Magnezu stearynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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.
Opakowania zawierają po 30 tabletek.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

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

Tabletki 10 mg - R/7225
Tabletki 20 mg – R/7224

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 16

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

07.07.1997

08.11.2002

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2008-06-05