

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tamoxifen Teva 10 mg film-coated tablets
Тамоксифен Тева 10 mg филмирани таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 11-3903, 14.01.09
Одобрено: 27/25.11.08

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 15,2 mg тамоксифенов цитрат (*tamoxifen citrate*) еквивалентен на 10 mg тамоксифен (*tamoxifen*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Кръгли, бели, двойно изпъкнали таблетки с гравирано "10" над "T" от едната страна и гладки от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Тамоксифен е показан за лечение на рак на млечната жлеза.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

Възрастни

Препоръчаната дневна тамоксифен обикновено е 20 mg. Опитът с по-високи дози не е демонстрирал допълнителна полза като забавен рецидив или повишена преживяемост. Няма съществени данни за лечение с 30 – 40 mg дневно, въпреки, че тези дозировки са използвани при някои пациентки с напреднал стадий на болестта.

Пациенти в старческа възраст

Подобен режим на дозиране е прилаган при пациентки с рак на млечната жлеза в старческа възраст, като при някои от тези пациентки това е била единствената терапия.

Деца

Не се препоръчва приложението на тамоксифен при деца, тъй като безопасността и ефикасността не са били установени.

4.3. Противопоказания

Тамоксифен не трябва да се прилага по време на бременност. Пациентки, които не са в менопауза трябва да бъдат внимателно изследвани преди лечение с тамоксифен за рак на млечната жлеза, за да се изключи евентуална бременност (виж точка 4.6).



Тамоксифен не трябва да се приема от пациенти със свръхчувствителност към тамоксифен или към някои от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Менструацията може да бъде потисната при част от пациентките в предменопауза, които приемат тамоксифен за лечение на рак на гърдата.

Докладвано е повишение на случаите с ендометриални промени, свързани с лечение с тамоксифен включващи хиперплазия, полипи, карциноми и маточен сарком (предимно смесени злокачествени Мюлерови тумори). Механизмът на възникването им е неизвестен, но може би е свързан с естрогенно подобните свойства на тамоксифен. Пациентките, които приемат или са приемали тамоксифен и за тях са докладвани неестествени гинекологични симптоми, особено вагинално кървене, нарушение на менструалния цикъл, усещане за вагинална тежест и симптоми като болки в таза или напрежение, трябва незабавно да бъдат прегледани.

При клинични изпитвания, след лечение на пациентки с карцином на гърдата с тамоксифен, са наблюдавани някои вторични тумори, появяващи се на други места в ендометриума и другата гърда. Не е установена причинно-следствена връзка и клиничното значение на тези наблюдения не е ясно.

Венозен тромбоемболизъм

- Рискът от венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) се е повишил 2–3 пъти при здрави пациентки лекувани с тамоксифен (виж точка 4.8).
- Лекарите трябва внимателно да разпитват за наличие на фамилна обремененост с ВТЕ. Ако има съмнения за протромбичен риск, пациентите трябва да бъдат скринирани за тромбофилни фактори. Пациенти, чиито резултати са позитивни трябва да бъдат консултирани във връзка с тромботичния риск. Решението за прилагане на тамоксифен при тези пациенти трябва да се съобрази с цялостния риск за пациента. При определени пациенти едновременната употреба на тамоксифен с профилактична антикоагулантна терапия може да бъде оправдана (виж точка 4.5).
- Рискът от ВТЕ се повишава при тежка форма на затлъстяване, с напредване на възрастта и всички други рискови фактори за ВТЕ. Рискът и ползите трябва да бъдат взети под внимание при *всички* пациенти преди лечение с тамоксифен. При пациентки с *карцином на гърдата*, този риск също е повишен и от съпътстваща химиотерапия (виж точка 4.5). Продължителна антикоагулантна профилактика може да бъде оправдана за някои пациентки, които са с множество рискови фактори за ВТЕ.
- Хирургия и обездвижване: лечението с тамоксифен трябва да бъде преустановено само, ако рискът от тамоксифен-индуцирана тромбоза ясно надхвърля риска свързан с прекъсване на лечението. Всички пациенти трябва да получат подходяща терапия за профилактика на тромбоза, която да включва компресивни чорапи по време на болничния престой, по възможност ранно раздвижване и антикоагулантно лечение.
- Ако се наблюдава ВТЕ, тамоксифен трябва да бъде незабавно прекратен и да се предприеме подходящо анти тромботично лечение.
- Алтернативно обяснение за техните тромботични състояния. При пациентки с *карцином на гърдата*, решението за подновяване на лечението с тамоксифен трябва да се вземе след оценка на цялостния риск за пациента. При определени пациентки с *карцином на гърдата* е оправдано продължаващо лечение с тамоксифен и профилактична антикоагулантна терапия.
- Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да се свържат незабавно с лекуващия лекар, ако забележат симптоми на ВТЕ.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Когато тамоксифен се прилага в комбинация с антикоагуланти от кумаринов тип, може да се появи значимо усилване на антикоагулантния ефект. При едновременна употреба на такива препарати се препоръчва внимателно наблюдение на пациентките.

Когато тамоксифен се използва в комбинация с цитотоксични агенти за лечение на рак на гърдата, съществува повишен риск от възникване на тромбоемболични инциденти (виж точки 4.4 и 4.8). Поради повишен риск от ВТЕ, трябва да се помисли за профилактика на тромбозата при тези пациенти за периода на едновременна химиотерапия.

Приложението на тамоксифен в комбинация с ароматазен инхибитор като адювантна терапия не е показало подобряване на ефикасността в сравнение със самостоятелното приложение на тамоксифен.

Тъй като тамоксифен се метаболизира от цитохром P450 3A4, необходимо е внимание, когато той се прилага едновременно с лекарства като рифампицин, за които се знае, че индуцират този ензим и нивата на тамоксифен се понижават. Клиничното значение на това понижение не е изследвано.

Фармакокинетични взаимодействия с инхибитори на CYP2D6, при които е наблюдавана редукция на плазмените нива на активния метаболит тамоксифен-4-хидрокси-N-десметилтамоксифен (ендоксифен) са съобщавани в литературата. Значението на това за клиничната практика не е известно.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Тамоксифен не трябва да се прилага по време на бременност. Има малък брой съобщения за спонтанни аборти, вродени малформации и фетална смърт при жени лекувани с тамоксифен въпреки, че не е била установена причинно-следствена връзка.

Репродуктивните токсикологични изследвания при плъхове, зайци и маймуни не са показали тератогенен потенциал.

При моделиране на развитието на феталния репродуктивен тракт върху гризачи, прилагането на тамоксифен се свързва с промени подобни на промените причинени от естрадиол, етинилестрадиол, кломифен диетилстилбестрол (ДЕС). Въпреки, че клиничното значение на тези промени е неизвестно, някои от тях, особено вагиналната аденоза са подобни на промените наблюдавани в млади жени, които са били изложени на действието на ДЕС *in utero* и при които има риск 1:1 000 от развитие на светлоклетъчен карцином на влагалището или шийката на матката. Само малък брой бременни жени са били изложени на действието на тамоксифен. Не се съобщава за последваща вагинална аденоза или светлоклетъчен карцином на влагалището или на шийката на матката при млади жени, които са били изложени *in utero* на действието на тамоксифен.

Жените трябва да бъдат съветвани да не забременяват докато прилагат тамоксифен и ако са сексуално активни, трябва да използват бариерни или други нехормонални контрацептивни методи. Пациентките в предменопауза трябва да се преглеждат внимателно, за да се изключи бременност. Жените трябва да бъдат информирани относно потенциалния риск за плода, ако те забременеят по време на прилагане на тамоксифен или до 2 месеца след прекратяване на лечението.



Кърмене

Не е известно дали тамоксифен се екскретира в кърмата и поради това не се препоръчва употребата му по време на кърмене. Когато се решава дали да се прекъсне кърменето или да се преустанови лечението с тамоксифен, трябва да се вземе предвид значението на лекарствения продукт за майката.

4. 7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни, че тамоксифен води до нарушение на тези дейности.

4. 8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции може да се класифицират или като реакции, дължащи се на фармакологичното действие на лекарството, напр. горещи вълни, вагинално кървене, вагинално течение, сърбеж на вулвата и засилване проявите на тумора или като по-обща нежелани реакции, напр. стомашно-чревна непоносимост, главоболие, главозамайване и понякога задръжка на течности и алопеция.

Когато тези нежелани реакции са тежки, може би ще могат да се контролират просто чрез намаляване на дозата (до не по-малко от 20 mg/дневно) без да се загуби контрол над заболяването. Ако нежеланите реакции не отшумят след предприетите мерки, може да се наложи спиране на лечението.

Докладвани са кожни обриви (включващи изолирани случаи на еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън и булозен пемфигус) и редки реакции на свръхчувствителност, включващи ангиоедем.

Малък брой пациентки с костни метастази развиват хиперкалциемия при започване на лечението.

При пациентки, прилагащи тамоксифен за лечение на карцином на гърдата е наблюдавано намаление на броя на тромбоцитите, обикновено до 80 000 – 90 000 на мм³, понякога и по-малко.

Повишена честота на ендометриален карцином и маточен сарком (главно смесени злокачествени Мюлерови тумори) са докладвани при лечение с тамоксифен.

При пациентки лекувани с тамоксифен се описват нарушения на зрението включително промени в корнеята и ретинопатия. Има съобщения за повишена честота на катаракта във връзка с прилагането на тамоксифен.

Приложението на тамоксифен се свързва с промени в чернодробните ензими и рядко с редица по-тежки чернодробни нарушения, включително мастна дегенерация, холестаза и хепатит.

Съобщава се за маточни фиброми, ендометриоза и други ендометриални промени включващи хиперплазия и полипи.

Понякога са наблюдавани кистозни овариални образувания при жени в пред-менопауза, лекувани с тамоксифен.



След приложение с тамоксифен е била наблюдавана левкопения, понякога във връзка с анемия и/или тромбоцитопения. В редки случаи се съобщава за неутропения (поякога тежка).

Случаи на тромбоза на дълбоките вени и белодробен емболизъм са докладвани по време на лечение с тамоксифен (виж точки 4.3, 4.4 и 4.5). Съществува повишен риск от тромбоемболични инциденти, когато тамоксифен се прилага в комбинация с цитотоксични агенти.

Много рядко има съобщения за интерстициален пневмонит.

Рядко повишение на нивата на серумните триглицериди, в някои случаи с панкреатит, може да се свърже с употребата на тамоксифен.

4.9. Предозиране

Теоретично може да се очаква, че при предозиране ще се засилят гореспоменатите антиестрогенни нежелани лекарствени реакции. Наблюдения при животни показват, че много тежко предозиране (100-200 пъти над препоръчаната дневна доза) може да предизвика естрогенни ефекти.

Няма специфичен антидот при предозиране и лечението трябва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

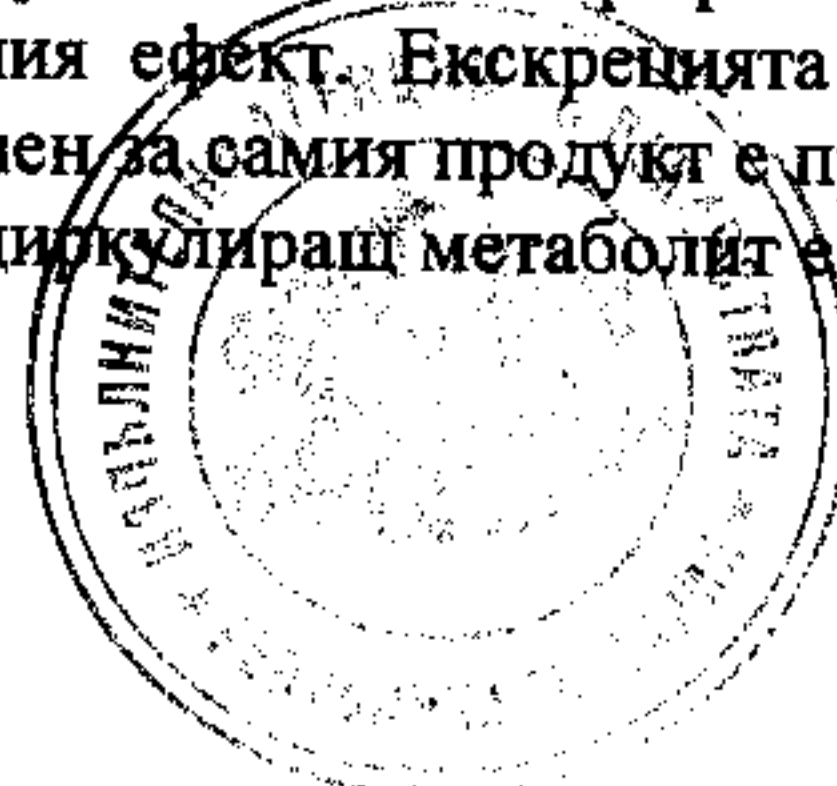
АТС код: L02BA A01

Фармакотерапевтична група: Антиестрогени

Тамоксифен е нестероидно лекарство, на базата на трифенилетилен, което показва сложен спектър от фармакологични ефекти на антагонист и подобие на агонист на естрогена в различните тъкани. При пациентки с рак на гърдата на туморно ниво, тамоксифен действа предимно като антиестроген, като предотвратява свързването на естрогена с естрогеновите рецептори. Клиничните изпитвания обаче са показали известна полза при естроген-отрицателни тумори, което може да показва други механизми на действие. В клинични условия е било установено, че приложението на тамоксифен води до намаляване на общия холестерол в кръвта и на липопротеините с ниска плътност от порядъка на 10-20% при жени в пост-менопауза. Тамоксифен поддържа минералната плътност на костите при жени в пост-менопауза.

5.2. Фармакокинетични свойства

След орално приложение тамоксифен се абсорбира бързо като достига максимални серумни концентрации в рамките на 4 - 7 часа. Равновесните концентрации (около 300 ng/ml) се достигат след 4-седмично лечение с 40 mg дневно. Лекарството се свързва в голяма степен със серумния албумин (> 99%). Метаболизира се чрез хидроксилиране, деметилиране и конюгация, като се получават няколко метаболита, които имат сроден фармакологичен профил с изходното съединение и по този начин допринасят за терапевтичния ефект. Екскрецията се извършва предимно с фекалиите и елиминационен полуживот изчислен за самия продукт е приблизително 7 дни, докато този на N-дезметилтамоксифена, основният циркулиращ метаболит е 14 дни.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Тамоксифен не е бил мутагенен при редица тестове за мутагенност *in vitro* и *in vivo*. Тамоксифен е бил генотоксичен при някои тестове за генотоксичност върху гризачи *in vitro* и *in vivo*. При продължително приложение се съобщава за тумори на гонадите при мишки и чернодробни тумори при плъхове, получаващи тамоксифен. Клиничното значение на тези находки не е известно.

Тамоксифен е лекарство, при което е получен широк клиничен опит. Съответната информация за предписващия лекар е представена на друго място в Кратката характеристика на продукта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на таблетката

Манитол
Повидон
Натриев нишестен гликолат
Силициев диоксид, колоиден (E551)
Магнезиев стеарат

Съдържание на обвивката

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Полиетиленгликол

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

5 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5. Данни за опаковката

Бели, непрозрачни PVdC – алуминиеви блистери x 30 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма.



7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Тева Фармасютикълс България ЕООД
ул. Н.В.Гогол 15, ет. 1
1124 София
България

8. Регистрационен номер в Регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

9500001

9. Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт в Р. България

09.11.1995

10. Дата на (частична) актуализация на текста

Януари 2005

