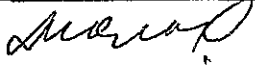


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ПРОДУКТА

Zitazonium® 10 mg tablets
Зитазониум 10 mg таблетки

| | |
|---|---|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО | |
| Приложение към разрешение за употреба № (1-86)8)23.02.04г. | |
| 649/09.09.07 |  |

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Таблетките съдържат 10 mg tamoxifen под формата на цитратна сол.
15.2 mg tamoxifen citrate са еквивалентни на 10 mg tamoxifen.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки за перорално приложение

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични приложения

Метастазиращ рак на млечната жлеза: Tamoxifen citrate се прилага за лечение на метастазиращ карцином на млечната жлеза при жени и мъже. При жени преди менопаузата с метастазиращ карцином на млечната жлеза, tamoxifen citrate е една терапевтична алтернатива на оваректомията или овариалната радиотерапия. Има доказателства за това, че вероятността за полза от лечението с tamoxifen citrate е по-голяма при пациенти с тумори, които са позитивни за естрогенови рецептори.

Адювантно лечение на карцином на млечната жлеза: Tamoxifen citrate се прилага за лечение на карцином на млечната жлеза с обхванати лифни възли при жени в постменопауза, след тотална или сегментна мастектомия, дисекция на аксиларните лифни възли и лъчетерапия.

Tamoxifen citrate е показан за лечение на карцином на млечната жлеза с необхванати лифни възли при жени след тотална или сегментна мастектомия, дисекция на аксиларните лифни възли и лъчетерапия.

Резултатите от клинични проучвания са в полза на 5 години адювантно лечение с tamoxifen при пациенти с рак на гърдата.

Стойностите на естрогенните и прогестероновите рецептори показват вероятността за ползата от адювантно лечение с tamoxifen.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчвата дневна доза при пациенти с рак на гърдата е 20-40 mg, най-често – 20 mg.



Дози, по-големи от 20 mg дневно трябва да са разделени на два приема (сутрин и вечер).

Резултатите от някои проучвания показват, че лечението за повече от 5 години не осигурява по-добър терапевтичен ефект.

Намаляването на възможността за рецидив и намалението на смъртността беше по-голямо при тези проучвания, в които tamoxifen се използваше за около 5 години, отколкото в тези където tamoxifen се даваше за по-кратък период. Съвременните данни са в полза на адювантно лечение с tamoxifen при пациенти с рак на гърдата за 5 годишен период.

4.3 Противопоказания

Tamoxifen citrate е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към лекарственото или някое от помощните вещества.

Сериозни противопоказания са бременността и кърменето. В НИКАКЪВ СЛУЧАЙ лекарственият продукт не трябва да се прилага при бременни и кърмачки.

Tamoxifen е противопоказан също и при увреждане и недостатъчност на бъбречната или чернодробната функция, както и при болни с по-тежки настоящи или прекарани тромбоемболични заболявания. В тези случаи употребата му обикновено НЕ СЕ препоръчва.

4.4 Специални предупреждения и препоръки при употреба

Предупреждения

Както и при друга хормонална терапия (с естрогени и андрогени) е била наблюдавана хиперкалциемия при някои пациенти с карцином на гърдата с метастази в костите, в първите няколко седмици в началото на лечението с tamoxifen citrate. Ако се появи хиперкалциемия трябва да бъдат взети мерки, а ако тя е тежка лечението с tamoxifen трябва да бъде преустановено.

Както и при друга хормонална терапия (с естрогени) е била наблюдавана увеличена честота на карцином на ендометриума в следствие лечението с tamoxifen citrate. Причината за това не е известна, но вероятно е свързана с естроген-подобния ефект на tamoxifen.

Всички пациенти получаващи или лекувани преди това с tamoxifen, които съобщават за абнормно вагинално кървене трябва да бъдат внимателно изследвани, чрез рутинни гинекологични прегледи и трябва да бъдат предупредени да информират лекаря за появата на абнормни гинекологични симптоми (нередовен менструален цикъл, абнормно вагинално кървене, влагалищно течение или болка в малкия таз).

Увеличен риск за поява на ендометриални промени, като хиперплазия или полипи е бил наблюдаван при лечение с tamoxifen citrate. Причина вероятно е свързана с естроген-подобните качества на tamoxifen.

Има наблюдения за развитие на ендометриоза и маточни фиброиди при жени, получаващи tamoxifen citrate. Вероятно причината за тях е парциалният естрогенен ефект на tamoxifen. В малък брой случаи при жени в пременопауза с рак на гърдата в напреднал стадий, лекувани с tamoxifen, са наблюдавани овариални кисти. Някои жени в пременопауза с рак на гърдата в напреднал стадий, лекувани с tamoxifen са наблюдавали липса на менструалния цикъл. Продължаването на



лечението трябва да бъде разгледано индивидуално в зависимост от тежестта и поносимостта на тази нежелана лекарствена реакция.

При жени с анамнеза за тромбоемболични заболявания лечението на рака на гърдата с tamoxifen трябва да започне след внимателна преценка на съотношението риск / полза. Жени без анамнеза за белодробна емболия, получаващи tamoxifen са показали статистически значимо увеличение на броя на белодробните емболии (някои от които фатални). Почти всички случаи на белодробна емболия бяха наблюдавани при жени на възраст над 50 години. При тях беше наблюдавано статистически незначимо увеличение на риска от дълбока венозна тромбоза (DVT). Tamoxifen citrate се свързва с промени в плазмените нива на чернодробните ензими и в по-редки случаи с по-тежки чернодробни увреждания (мастна дегенерация, холестаза, хепатит и некроза), някои от които са с фатален изход. В повечето наблюдавани случаи лекарствено-свързаният ефект е недоказан.

При пациенти, получаващи tamoxifen citrate са наблюдавани нарушения в зрителната система, като корнеални увреждания, катаракта и необходимост от хирургичното ѝ отстраняване, влошения на цветното зрение, тромбоза на ретиналните вени и ретинопатия.

Препоръки

Кръвното налягане и нивото на кръвната захар трябва да бъдат редовно изследвани, тъй като съществуващи хипертония и диабет могат да бъдат неблагоприятно повлияни от лечението с tamoxifen .

Регулярни офталмологични прегледи и диференциално броене са необходими поради възможността от развитие на левкопения и тромбоцитопения.

При пациенти със съществуваща хиперлиппротеинемия се препоръчва периодично изследване на триглицеридите и холестерола в плазмата.

Лечението не бива да започва преди обстоен гинекологичен преглед с цел изключване на евентуална бременност.

При пациенти с увредена бъбречна функция дневните дози трябва да бъдат редуцирани в съответствие със стойностите на клирънса на креатинина.

4.5 Взаимодействие с други лекарства и други видове взаимодействия

При едновременно използване на tamoxifen citrate и антикоагуланти от кумаринов тип (например warfarin) е възможно значително засилване на антикоагулантния ефект. В такъв случай се препоръчва следене на протромбиновото време.

При комбинация на tamoxifen citrate с цитотоксични лекарства има увеличен риск от тромбоемболични инциденти. При такава комбинация може да бъде повлиян чернодробния метаболизъм (например с aminogluthetimide и medroxyprogesteron acetate).

Tamoxifen, N-desmethyl tamoxifen и 4-hydroxytamoxifen са потентни инхибитори на чернодробните цитохром Р-450 оксидази със смесени функции. Ефектът на tamoxifen върху метаболизма и екскрецията на други антинеопластични лекарства, такива като cyclophosphamide, които изискват катализиране от тези оксидази, е неизвестен.

Едновременното лечение с bromocriptine увеличава серумното ниво на tamoxifen и N-desmethyl tamoxifen.

Едновременното приложение с allopurinol трябва да се избягва поради риска от увеличение на токсичността на последния върху черния дроб.



Едновременното приложение с естрогени може да доведе до понижение на лечебния ефект на tamoxifen.

Взаимодействия с лабораторни тестове

Увеличение на нивото на T₄ е било наблюдавано при малък брой пациенти в постменопаузата, което може да бъде обяснено от увеличението на плазменото ниво на свързващия глобулин. Тези увеличения не се придружават от клинична картина на хипертиреоидизъм.

В пострегистрационния опит с tamoxifen са наблюдавани редки случаи на хиперлипидемия, затова е необходимо периодически изследване на плазмените триглицериди и холестерола при пациенти със съществуваща хиперлипидемия. Изследването за естрогенни рецептори може да даде фалшиво отрицателни резултати ако бъде направено веднага след спиране на лечението с tamoxifen. Това вероятно се дължи на факта, че времето на полуелиминиране на tamoxifen и активните му метаболити е удължено; препоръчва се това изследване да се направи 4 – 6 седмици след преустановяването на лечението.

4.6 Бременност и лактация

Tamoxifen citrate може да увреди плода ако бъде приложен при бременни жени. Затова жените трябва да бъдат предупредени да се предпазват от забременяване през време на лечението с лекарството (чрез нехормонални контрацептивни средства) ако водят полов живот. Ефекти върху репродуктивната функция се очакват поради антиестрогенните свойства на лекарството.

Не са провеждани адекватни и контролирани клинични проучвания за ефекта на лекарственото вещество при бременни жени. Има ограничен брой наблюдения на вагинално кървене, спонтанни аборти, вродени дефекти и смърт на плода при бременни жени. Ако това лекарство е било използвано по време на бременност или жената е забременяла по време на приемането на лекарството, или в 2-та месеца непосредствено след преустановяване на лечението, тя трябва да бъде уведомена за потенциалните рискове за плода, включително и за възможността за потенциални по-дългосрочни рискове, като развитието на DES (diethylstilbestrol) подобен синдром.

Не е известно дали tamoxifen се екскретира с кърмата, затова жените трябва да бъдат инструктирани да не кърмят по време на лечението с лекарствения продукт.

4.7 Шофиране и работа с машини по време на лечението

Възможно е лекарството да причини леки или умерени нежелани реакции, такива като световъртеж и нарушение на зрението, както и намалена зрителна острота. Степента на проява на тези реакции зависи от отделния пациент. Обикновено се изисква повишено внимание при шофиране или работа с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често проявяващите се нежелани лекарствени реакции, като анорексия, неразположение, гадене и повръщане, са рядко толкова тежки, че да се наложи прекратяване на лечението.

“Топли вълни” могат да се появят и в началото на лечението, но са по-чести при продължително приложение.

При наличие на костни метастази може да се развие хиперкалциемия.

В някои случаи могат да се наблюдават вагинално кръвотечение, pruritus vulvae или много рядко тромбоемболизъм. При лечение на жени в пременопауза с карцином на млечната жлеза със Zoladronum, може да се наблюдава отпадане на менструалния цикъл. В тези случаи трябва да се прецени индивидуално необходимостта за продължаване на лечението в зависимост от тежестта и поносимостта на нежеланите реакции (виж т. 4.4 Специални предупреждения). Могат да се наблюдават нежелани реакции от страна на хемопоезата, такива като тромбоцитопения и левкопения, но те обикновено са леки и преходни, обичайно със спонтанно възстановяване.

Рядко се наблюдава хипертриглицеридемия.

Кожни симптоми като обриви и зачервявания се наблюдават много рядко.

Главоболието е най-често проявяващия се нежелан ефект от страна на централната нервна система измежду другите, много по-редки, а именно депресия, сънливост, световъртеж и мускулни спазми.

Може да се появи влошаване на зрението, както и намаляване на зрителната острота.

Катаракта и ретинопатия са много редки, обикновено се съобщават като казуистика.

Може да се наблюдава увеличаване на теглото, което се дължи на задръжка на течности.

Рядко, в началото на лечението може да се наблюдава болка в областта на тумора (tumor-flare).

Процентът на случаите на лечение, преустановено поради нежелани странични реакции, е под 0,2-0,3 %.

4.9 Предозиране

При третиране на опитни животни с максимални дози с цел определяне на LD₅₀, признаците, които са наблюдавани са затруднено дишане и конвулсии.

Не са докладвани случаи на остро предозиране при хора. При едно проучване при пациенти с напреднал метастазиращ карцином, което е изследвало максималната толерирана доза tamoxifen citrate за оценяване на ползата от много високи дози за намаляване на междулекарствената резистентност, се е проявила остра невротоксичност, манифестираща се с тремор, хиперрефлексия, нестабилна походка, замаяност.

Тези симптоми се проявиха 3-5 дни след началото на лечението с tamoxifen citrate и изчезнаха 2-5 дни след преустановяване на лечението. Не се наблюдаваха трайни невротоксични резултати.

Една пациентка получи припадък няколко дни след прекъсването на лечението като невротоксичните симптоми се възобновиха. Причинната връзка на припадъка с лечението остана неясна. Дозите прилагани при тези пациенти бяха всички по-



големи от 400 mg/m^2 bolus доза, последвана от поддържащи дози от 150 mg/m^2 телесна повърхност 2 пъти дневно.

В същото проучване беше наблюдавано удължение на QT интервала в ЕКГ при пациентите с дози по-високи от 250 mg/m^2 bolus последвана от поддържаща доза от 80 mg/m^2 2 пъти дневно. За жена с телесна повърхност от 1.5 m^2 минималните bolus доза и поддържащи дози при които бяха наблюдавани неврологична симптоматика и промени в QT интервала бяха поне 6 пъти по-високи по отношение на максималната препоръчвана доза. Няма известно лечение на предозирането, лечението трябва да бъде симптоматично.

5.0 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамика

Tamoxifen е транс-изомер на нестероидното съединение triphenylethylene, притежаващо доминираща антиестрогенна активност и се прилага перорално като цитратна сол. Прилага се широко при лечението на карцином на млечната жлеза и в това отношение представлява значително постижение.

Въпреки това, все още точният механизъм на действие не е напълно изяснен. Първоначално е било прието, че противораковото действие на tamoxifen се дължи единствено на способността му да антагонизира действието на естрогените чрез компетитивно свързване с естрогенните рецептори. Потискането на секрецията на TGF-alfa от tamoxifen при естрогенни рецептори позитивни тумори може да инхибира ангиогенезата и да понижи жизнеспособността на туморните клетки. Tamoxifen повлиява други ендокринни и паракринни растежни регулатори (EGF, IGF₁) и нивото на свързващия половите хормони глобулин.

Tamoxifen има висок афинитет и към микрозомален протеин, представляващ мястото на антиестрогенното свързване.

Индуцирането на отрицателния растежен фактор TGF-beta може би играе роля за ефекта на tamoxifen при естрогенни рецептори негативни тумори.

Tamoxifen и неговите активни метаболити са инхибитори на протеинкиназа C и на желязо-зависимата липидна пероксидация в микрозомалните системи.

5.2 Фармакокинетика

При перорално приложение на еднократна доза, tamoxifen притежава добра резорбция, като достига максимална плазмена концентрация след 4-7 часа. Фазата на относително по-бързото спадане на нивото в кръвта се последва от фаза на бавно елиминиране - за 4-7 дни (време на полуелиминиране: 91-156 часа). Постоянна (равновесна) плазмена концентрация (steady-state) се постига след около 4 седмично прилагане. Наблюдава се значително индивидуално различие в нивото на tamoxifen в плазмата и при еднократно, и при продължително прилагане, като не съществува корелация между нивото в кръвта и терапевтичния ефект.

Tamoxifen претърпява екстензивен метаболизъм, като се разгражда главно до N-desmethyl-tamoxifen. Друг метаболит, който се получава в значително по-малко количество, е 4-hydroxy-tamoxifen, като и двата метаболита притежават антиестрогенна активност. Голямата част от tamoxifen и неговите метаболити се



екскретират бавно чрез фекалиите под форма на глюкурониди. Удълженото наличие на tamoxifen в кръвта и бавното елиминиране могат да се обяснят с ентерохепаталния кръговрат на метаболитите.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Tamoxifen показва ниска остра токсичност при опити върху различни видове животни - пероралната LD₅₀ е най-често по-висока от 1 g/kg.

При краткотрайни проучвания с многократно приложение не са наблюдавани сериозни токсични прояви, свързани с лекарството, намерено е повишаване на метаболизма и обратими чернодробни увреждания при прилагане на високи дози. При токсикологични изследвания на хроничната токсичност при мишки, се наблюдават промени в костната система след 15 месеца при прилагане на доза 5-50 mg/kg дневно, но тяхното клинично значение е под въпрос, тъй като tamoxifen не е естроген в човешкия организъм.

Само извънредно високи дози, приложени перорално на плъхове, след 6-14 седмици водят до промени, подобни на липоидоза, а tamoxifen в доза 35 mg/kg предизвиква нодуларна чернодробна хиперплазия след приложение 26 седмици и 6 месеца.

Промените при кучета не са показателни за ефекта върху хора.

При маймуни пероралното приложение на tamoxifen в доза 0,8-8 mg/kg в продължение на 6 месеца не е предизвикало значими изменения.

Tamoxifen притежава пълна карциногенна активност и може да индуцира карцином на черния дроб при женски плъхове. Хепатокарциногенният ефект вероятно е специфичен феномен за този животински вид и няма значение за човека. Безопасността, установена при сегашни клинични изпитвания, се базира отчасти на презумпцията, че ефектите, наблюдавани върху плъхове, не могат пряко да се отнасят за хора.

При плъхове, зайци и маймуни tamoxifen няма тератогенен ефект.

Tamoxifen притежава генотоксичен потенциал и употребата му трябва да се избягва по време на цялата бременност.

Съобщава се, че при плъхове, приемали tamoxifen, и при някои пациенти след продължително лечение се развива катаракта. Блокирането на хлорните канали в очната леща от tamoxifen е демонстрирано in vitro като механизъм на действие на този феномен.

При репродуктивни проучвания при плъхове с дози равни или по-ниски от тези, давани при хора бяха наблюдавани нетератогенни промени в развитието на скелета, които бяха обратими. Също така в проучвания по отношение фертилитета при плъхове, а също и в тератологични проучвания при зайци, с дози равни или по-ниски от тези, използвани при хора бяха наблюдавани по-ниска степен на имплантация на ембриона, по-висок риск от фетална смърт, забавен in utero растеж, със забавени обучителни възможности на малките, в сравнение с контролите. Няколко бременни маймунки бяха третирани по време на органогенезата или във втората половина на бремеността. Не бяха наблюдавани деформации и макар че дозите бяха достатъчно високи, за да прекъснат бремеността при някои животински видове, онези при които бремеността се запази, не показаха доказателства за тератогенни малформации.

При модели върху гризачи на фетално развитие на репродуктивната система tamoxifen (в дози 0.3 до 2.4 пъти по-високи от максималната препоръчвана терапевтична доза на базата на mg/m² телесно тегло) причиниха промени и при



двата пола, които бяха подобни на тези, причинени от estradiol, ethynyl estradiol и diethyl stilbestrol. Въпреки че клиничното значение на тези промени е неясно някои от тях (по-специално вагиналната аденоза) са подобни на онези, наблюдавани при млади жени, изложени на diethyl stilbestrol in utero и които са имали вероятност за развитие на аденокарцином на влагалището или шийката 1:1000. Днес, за in utero излагането на tamoxifen не е доказано, че причинява вагинална аденоза или чистоклетъчен аденокарцином на влагалището или шийката при млади жени. Обаче, много малък брой млади жени са изложени на diethyl stilbestrol in utero, а още по-малък брой от тях са били проследени достатъчно дълго (възраст 15-20 години), за да се определи дали вагиналната или цервикална неоплазия може да се е появила в резултат на това излагане.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Помощни вещества

Освен лекарственото вещество tamoxifen, всяка таблетка съдържа още:
Lactose, Starch, Cellulose, microcrystalline, Polyvidone, Sodium starch glycollate, Magnesium stearate.

6.2 Несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Препоръки за съхранение

Да се съхранява под 25⁰C и да се пази от светлина.

6.5 Вид и състав на опаковката

Таблетките са в поставени на блистерни ленти (cold blisters).
Всеки блистер съдържа 10 таблетки. Блистерите са поставени в картонена кутия заедно с листовката за пациента.

6.6 Инструкции за употреба/съхранение

Виж точка 4.2



7. ПРОИЗВОДИТЕЛ

EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
1106 BUDAPEST, Kereszturi ut 30-38.
HUNGARY
Phone: (36-1) 265 5555
Fax: (36-1)2655529

8. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
Kereszturi ut 30-38.
BUDAPEST, HUNGARY
Phone: (36-1) 265 5555
Fax: (36-1) 265 5529

9. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

970 0344 /12.08.1997
II-653 /12.05.1997

10. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

Май 1993

11. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Ноември 2003

