CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamoxifen-Ebewe 10, 10 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.

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

Maksymalna dawka dobowa 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.

Dzieci
Tamoksyfen jest przeciwwskazany u dzieci (patrz punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na tamoksyfen lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Ciężka małopłytkowość, leukopenia lub hiperkalcemia.
Ciąża.
Nie stosować tamoksyfenu u dzieci.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pewnego odsetka kobiet przed menopauzą otrzymujących tamoksyfen w leczeniu raka piersi następuje zahamowanie menstruacji.

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 mieszane złośliwe guzy pochodzące z przewodów Mullera). Mechanizm powstawania tych zmian nie jest wyjaśniony, ale częstość i charakterystyka tych zmian wskazuje, że może być związany z estrogenowymi właściwościami tamoksyfenu. Każdą pacjentkę leczoną obecnie lub w przeszłości tamoksyfenem i zgłaszającą nieprawidłowe objawy natury ginekologicznej (zwłaszcza krwawienie z dróg rodnych), należy niezwłocznie zbadać.

W przypadku zabiegu rekonstrukcji piersi wykonanego w trybie odroczonym z wykorzystaniem techniki mikrochirurgicznej, tamoksyfen może zwiększyć ryzyko powikłań związanych z zaburzeniami mikrokrążenia w płacie skórnym.

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. Nie ustalono związku przyczynowego ze stosowaniem tamoksyfenu ani klinicznej istotności tej obserwacji.

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).

Badania prowadzone u kobiet przed menopauzą, leczonych tamoksyfenem w celu zmniejszenia ryzyka raka piersi lub w leczeniu raka piersi, wykazały zmniejszenie gęstości mineralnej kości. Kobiety przed menopauzą przyjmujące produkt leczniczy Tamoxifen-Ebewe należy poinformować o działaniach służących utrzymaniu zdrowia kości, zgodnie z lokalnymi wytycznymi klinicznymi.

Produkt leczniczy Tamoxifen-Ebewe w dawce zalecanej może powodować wydłużenie odstępu QTc w zapisie elektrokardiograficznym (EKG), zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, w tym u pacjentów z współistniejącymi chorobami serca lub u pacjentów aktualnie leczonych innymi produktami leczniczymi znanymi z wydłużania odstępu QT (patrz punkt 4.5). U tych pacjentów zaleca się monitorowanie EKG oraz stężenia elektrolitów.

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 zakrzepowo-zatorowego i korzyści wynikających z leczenia.

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

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.

W literaturze istnieją doniesienia o zmniejszonym stężeniu endoksyfenu (jednego z najistotniejszych czynnych metabolitów tamoksyfenu) w osoczu pacjentów wolno metabolizujących z udziałem izoenzymu CYP2D6 (patrz punkt 5.2).
Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych hamujących aktywność CYP2D6 może spowodować zmniejszenie stężenia endoksyfenu. Dlatego podczas leczenia tamoksyfenem należy unikać, jeśli jest to możliwe, stosowania silnych inhibitorów izoenzymu CYP2D6 (tj. paroksetyna, fluoksetyna, chinidyna, cynakalcet lub bupropion), patrz punkty 4.5 i 5.2.

Zaleca się regularne kontrolowanie morfologii krwi (włącznie z liczbą płytek krwi), czynności wątroby i stężenia wapnia w surowicy. W przypadkach ciężkiej małopłytkowości, leukopenii lub hiperkalcemii konieczna jest indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz szczególnie uważne monitorowanie stanu pacjenta.

Dzieci
W niekontrolowanym badaniu z udziałem 28 dziewcząt w wieku od 2 do 10 lat z zespołem McCune'a-Albrighta (ang. MAS), którym przez okres do 12 miesięcy podawano 20 mg tamoksyfenu raz na dobę, stwierdzono zwiększenie średniej objętości macicy po 6 miesiącach leczenia i podwojenie jej objętości na końcu rocznego badania. Nie ustalono związku przyczynowego, choć obserwacja odpowiada właściwościom farmakodynamicznym tamoksyfenu (patrz punkt 5.1).

Podczas stosowania produktu Tamoxifen-Ebewe notowano ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCARs, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome) oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Podczas przepisywania produktu leczniczego należy poinformować pacjenta o możliwych przedmiotowych i podmiotowych objawach oraz ściśle kontrolować, czy nie występują reakcje skórne. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy wskazujące na takie reakcje, produkt Tamoxifen-Ebewe należy natychmiast odstawić i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia (jeśli właściwe). Jeśli u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja, taka jak SJS lub TEN, po zastosowaniu produktu Tamoxifen-Ebewe, nie należy nigdy wznawiać leczenia produktem leczniczym Tamoxifen-Ebewe.

U pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym tamoksyfen może wywołać lub zaostrzać objawy obrzęku naczynioruchowego.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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.
Tamoksyfen może spowodować nasilenie działania jednocześnie stosowanego leku przeciwzakrzepowego z grupy pochodnych kumaryny (znaczne wydłużenie czasu protrombinowego). Stosowanie obu leków wymaga szczególnej kontroli parametrów krzepnięcia i obserwacji stanu pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia.

W celu uniknięcia krwawień w fazie małopłytkowości, nie należy stosować jednocześnie tamoksyfenu i inhibitorów agregacji płytek . Zaleca się ścisłe monitorowanie procesu krzepnięcia.

Podczas jednoczesnego podawania tamoksyfenu z lekami cytotoksycznymi częściej opisywano występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych (patrz także punkt 4.8).

Głównym szlakiem metabolizmu tamoksyfenu u ludzi jest proces demetylacji katalizowany przez izoenzym CYP3A4. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tamoksyfenu i innych leków (np. ryfampicyny), które zwiększają aktywność izoenzymu CYP3A4 ze względu na możliwość zmniejszenia stężenia tamoksyfenu w surowicy. Nie wiadomo, czy zjawisko to ma znaczenie kliniczne.

W piśmiennictwie opisano interakcję farmakokinetyczną z inhibitorami izoenzymu CYP2D6, prowadzącą do zmniejszenia stężenia w osoczu jednego z najważniejszych czynnych postaci leku, tzn. endoksyfenu o 65-75%. W niektórych badaniach notowano zmniejszoną skuteczność tamoksyfenu podczas jednoczesnego stosowania z niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi z grupy SSRI (tj. paroksetyna). Ponieważ nie można wykluczyć zmniejszenia skuteczności tamoksyfenu, należy unikać

jednoczesnego jego stosowania z silnymi inhibitorami aktywności CYP2D6 (tj. paroksetyna, fluoksetyna, chinidyna, cynakalcet lub bupropion), patrz punkty 4.4 i 5.2.

Nie wykazano większej skuteczności skojarzonego leczenia wspomagającego tamoksyfenem i inhibitorem aromatazy w porównaniu z tamoksyfenem w monoterapii.

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

Produkt leczniczy Tamoxifen-Ebewe w dawce zalecanej może powodować wydłużenie odstępu QTc w zapisie elektrokardiograficznym (EKG), a jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Tamoxifen-Ebewe z innymi produktami leczniczymi znanymi z wydłużania odstępu QT może dodatkowo nasilać to działanie. Dlatego w razie stosowania takiego skojarzenia, należy zachować ostrożność, a u pacjentów tych zaleca się monitorowanie EKG oraz stężenia elektrolitów (patrz punkt 4.4).

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

Ciąża
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.

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Ze względu na możliwe działanie genotoksyczne tamoksyfenu (patrz punkt 5.3), kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia tamoksyfenem i przez 9 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Mężczyznom zaleca się, aby stosowali skuteczne metody antykoncepcji i nie spłodzili dziecka podczas przyjmowania tamoksyfenu i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Karmienie piersią
Z ograniczonych danych wynika, że produkt leczniczy Tamoxifen-Ebewe i jego czynne metabolity są wydzielane i z czasem kumulują się w mleku kobiet karmiących piersią, dlatego nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego w okresie karmienia piersią. Decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią lub o zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Tamoxifen-Ebewe należy podjąć uwzględniając znaczenie leczenia matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Wpływ tamoksyfenu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn jest mało prawdopodobny. Jednak ze względu na notowane podczas leczenia tamoksyfenem uczucie zmęczenia, oszołomienia i zaburzenia widzenia, zaleca się ostrożność podczas wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Klasyfikacja częstości działań niepożądanych:
bardzo często (≥1/10)
często (≥1/100 do <1/10)
niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
bardzo rzadko (<1/10 000)

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

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 pochodzących z przewodów Mullera). Jednak korzyści z leczenia odnoszone przez kobiety z rakiem piersi przewyższają ryzyko rozwoju nowotworu błony śluzowej macicy.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Często: przemijająca niedokrwistość
Niezbyt często: leukopenia (czasami z niedokrwistością i (lub) małopłytkowością), przemijająca małopłytkowość (zazwyczaj od 80 000 i 90 000/mm^3)
Rzadko: agranulocytoza, neutropenia
Bardzo rzadko: ciężka neutropenia i pancytopenia.

Zaburzenia endokrynologiczne
Często: hiperkalcemia u pacjentów z przerzutami do kości, zwłaszcza na początku leczenia.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Bardzo często: zatrzymanie płynów.
Często: zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy
Rzadko: ciężka hipertriglicerydemia, czasami z zapaleniem trzustki.

Zaburzenia psychiczne
Rzadko: depresja, u mężczyzn utrata libido.

Zaburzenia układu nerwowego
Często: oszołomienie, ból głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje i zaburzenia smaku)
Rzadko: drżenie nóg.

Zaburzenia oka
Często: zaburzenia widzenia, tylko częściowo odwracalne, spowodowane zaćmą, zmętnieniem rogówki i (lub) retinopatią. Ryzyko zaćmy zwiększa się wraz z długością leczenia tamoksyfenem
Rzadko: neuropatia oczna, zapalenie nerwu ocznego (w nielicznych przypadkach z utratą wzroku).

Zaburzenia serca
Częstość nieznana: wydłużenie odstępu QT

Zaburzenia naczyniowe
Bardzo często: uderzenia gorąca
Często: incydenty niedokrwienia mózgu, kurcze nóg, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych, zakrzepica w drobnych naczyniach i zator tętnicy płucnej, zwłaszcza w terapii skojarzonej z chemioterapeutykami
Niezbyt często: udar mózgu.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Niezbyt często: śródmiąższowe zapalenie płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit
Bardzo często: nudności
Często: wymioty, zaparcie, biegunka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Często: zmiany aktywności enzymów wątrobowych, stłuszczenie wątroby
Niezbyt często: marskość wątroby
Bardzo rzadko: zastój żółci, zapalenie wątroby, żółtaczka, martwica komórek wątroby, uszkodzenie komórek wątroby, niewydolność wątroby. Niektóre przypadki cięższych zaburzeń czynności wątroby kończyły się zgonem.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Bardzo często: wysypka skórna (w tym rzadko rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona lub pęcherzyca)
Często: łysienie, reakcje nadwrażliwości, w tym rzadko obrzęk naczynioruchowy
Rzadko: zapalenie naczyń skórnych, intensywny wzrost włosów, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
Bardzo rzadko: skórna postać tocznia rumieniowatego
Częstość nieznana: zaostrzenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Często: ból mięśni.
Częstość nieznana: zmniejszenie gęstości mineralnej kości (kobiety przed menopauzą).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Bardzo często: upławy, zaburzenia miesiączkowania aż do całkowitego zahamowania miesiączkowania u pacjentek przed menopauzą, krwawienia z dróg rodnych
Często: świąd sromu, mięśniaki macicy, proliferacyjne zmiany endometrium (neoplazja, hiperplazja i polipy endometrium, rzadko endometrioza)
Niezbyt często: rak endometrium
Rzadko: powiększenie torbieli jajników u kobiet przed menopauzą, mięsak macicy (najczęściej mieszane złośliwe guzy pochodzące z przewodów Mullera), polipy błony śluzowej macicy, u mężczyzn impotencja.

Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne
Bardzo rzadko: porfiria skórna późna.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Bardzo często: uderzenia gorąca, częściowo w wyniku przeciwestrogenowego działania tamoksyfenu, zmęczenie
Niezbyt często: rozkojarzenie
Rzadko: w początkowym okresie leczenia ból kości i ból w okolicy tkanki objętej chorobą

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach
Bardzo rzadko: nawrót objawów popromiennych

Badania diagnostyczne
Rzadko: zmiany profilu lipidowego w surowicy.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301/faks: + 48 22 49 21 309/strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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.

Wydalanie
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 śródmiąższowych 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, 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
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 25ºC.
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 lub blistry z folii Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku.
Opakowania zawierają 30 tabletek.

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

Bez specjalnych 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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/7225

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7.07.1997 r.
Data przedłużenia pozwolenia: 1.03.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO