CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamoxifen Sandoz, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 30,4 mg tamoksyfenu cytrynianu, co odpowiada 20 mg tamoksyfenu (*Tamoxifenum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Jedna tabletka powlekana zawiera 144,4 mg laktozy jednowodnej i laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Białe, gładkie, okrągłe, obustronnie wypukłe 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 dobowa 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 piersi z dodatnim receptorem hormonalnym zaleca się obecnie co najmniej 5-letnią kurację. Nie ustalono jeszcze optymalnego czasu trwania leczenia.

Dzieci
Tamoxifen Sandoz jest przeciwwskazany u dzieci (patrz punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na tamoksyfen lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka małopłytkowość, leukopenia lub hiperkalcemia.
- Ciąża (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Nie stosować 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.

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

Podczas leczenia tamoksyfenem notowano zwiększoną częstość raka endometrium i mięsaka macicy (głównie mieszane złośliwe guzy pochodzące z przewodów Mullera). Mechanizm powstawania tych zmian nie jest jasny, ale może być związany z estrogenopodobnym działaniem tamoksyfenu.
Z powodu podwyższonego ryzyka zmian nowotworowych związanego z leczeniem tamoksyfenem, każdą pacjentkę zgłaszającą nieprawidłowe objawy natury ginekologicznej (takie jak nieregularne krwawienia, upławy, uczucie wzmożonego ciśnienia w miednicy lub ból w obrębie miednicy, a zwłaszcza krwawienia z dróg rodnych) należy niezwłocznie zbadać.
Podczas leczenia tamoksyfenem pacjentki z zachowaną macicą powinny w każdym roku poddawać się badaniu ginekologicznemu w kierunku zmian w obrębie śluzówki macicy.
O częstości badań ginekologicznych pacjentek z guzami przerzutowymi decyduje lekarz.

Badania kliniczne, w których stosowano tamoksyfen w leczeniu raka piersi, wykazały przypadki rozwoju drugiego raka pierwotnego w miejscu innym niż endometrium i druga pierś. Nie ustalono związku przyczynowego ze stosowaniem tamoksyfenu ani klinicznej istotności tej obserwacji.

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

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

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.

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 pacjentki.

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

Podczas stosowania produktu leczniczego Tamoxifen Sandoz 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 leczniczy Tamoxifen Sandoz należy natychmiast odstawić i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia (jeśli właściwe). Jeśli u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja, taka jak SJS lub TEN, po zastosowaniu produktu leczniczego Tamoxifen Sandoz, nie należy nigdy wznawiać leczenia produktem leczniczym Tamoxifen Sandoz.

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

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 Sandoz należy poinformować o działaniach służących utrzymaniu zdrowia kości, zgodnie z lokalnymi wytycznymi klinicznymi.

Produkt leczniczy Tamoxifen Sandoz 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.

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).

Ważne informacje o niektórych składnikach produktu leczniczego
Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletce powlekanej, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu".

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.
- 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 może prowadzić do znaczącego nasilenia działania antykoagulacyjnego (wydłużenia czasu protrombinowego i zaburzeń krzepnięcia). Stosowanie obu leków wymaga szczególnej kontroli parametrów krzepnięcia i obserwacji stanu pacjenta, 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).
- Jednoczesne podawanie tamoksyfenu i leków cytotoksycznych zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych (patrz także punkt 4.8).
- Nie wykazano większej skuteczności skojarzonego leczenia wspomagającego tamoksyfenem i inhibitorem aromatazy w porównaniu z tamoksyfenem w monoterapii.
- Głównym szlakiem metabolizmu tamoksyfenu u ludzi jest proces demetylacji katalizowany przez izoenzym CYP3A4. W piśmiennictwie opisano interakcję farmakokinetyczną tamoksyfenu z ryfampicyną (induktorem CYP3A4), prowadzącą do zmniejszenia stężenia tamoksyfenu w osoczu. Znaczenie tej interakcji nie jest znane.
- W piśmiennictwie opisano interakcję farmakokinetyczną z inhibitorami izoenzymu CYP2D6, prowadzącą do zmniejszenia stężenia w osoczu jednej z najważniejszych czynnych postaci leku, 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 CYP2D6 (tj. paroksetyna, fluoksetyna, chinidyna, cynakalcet lub bupropion), patrz punkty 4.4 i 5.2.
- Produkt leczniczy Tamoxifen Sandoz w dawce zalecanej może powodować wydłużenie odstępu QTc w zapisie elektrokardiograficznym (EKG), a jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Tamoxifen Sandoz 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).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Tamoksyfenu nie wolno stosować podczas ciąży. Istnieją nieliczne doniesienia o spontanicznych poronieniach, wadach wrodzonych i obumarciu płodu u kobiet leczonych tamoksyfenem, choć nie ustalono związku przyczynowego.

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 Sandoz 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 Sandoz należy podjąć uwzględniając znaczenie leczenia matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Ze względu na notowane często zaburzenia widzenia i odczucie oszołomienia podczas leczenia tamoksyfenem, zaleca się ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane na podstawie częstości:
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)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Często: przemijająca niedokrwistość
Niezbyt często: leukopenia, przemijająca małopłytkowość
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
Bardzo rzadko: ciężka hipertriglicerydemia, czasami z zapaleniem trzustki

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

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
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, biegunka, zaparcie

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, 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, nieregularne cykle miesiączkowe aż do całkowitego zahamowania miesiączkowania u pacjentek przed menopauzą, krwawienie 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, mięsak macicy (najczęściej mieszane złośliwe guzy pochodzące z przewodów Mullera), polipy bony śluzowej macicy

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
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

* Zgodnie z obecnym stanem wiedzy, ryzyko raka endometrium wzrasta 2-4-krotnie wraz z wydłużeniem czasu leczenia tamoksyfenem w porównaniu z kobietami nieleczonymi tamoksyfenem.

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

Objawy przedawkowania
Niewiele wiadomo o przedawkowaniu tamoksyfenu u ludzi. Dane literaturowe wskazują, że tamoksyfen podany w dawce kilkakrotnie większej od zalecanej może spowodować wydłużenie odstępu QT w EKG. Przy dawkach dobowych 160 mg/m^2 pc. i większych pojawiały się zmiany w EKG (wydłużony odcinek QT), a przy dawkach dobowych 300 mg/m^2 pc. występowała neurotoksyczność (drżenie, hiperrefleksja, chwiejny chód i zawroty głowy).

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

Postępowanie w przypadku przedawkowania
Ponieważ nie ma swoistej odtrutki, 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 tamoksyfenem, stwierdzono znacznie mniej nawrotów i zwiększony odsetek 10-letniego przeżycia; 5-letnie leczenie dawało znacznie lepszy skutek niż leczenie przez 1 rok lub 2 lata. To korzystne działanie prawdopodobnie nie zależy od 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-demetylotamoksyfen. 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 po podaniu jednorazowym (LD_{50})
Toksyczność ostrą tamoksyfenu badano u szczurów i u myszy. LD_{50} po podaniu doustnym wynosiła odpowiednio 3 2,5 g/kg mc. i 2,5 g/kg mc., a LD_{50} po podaniu dożylnym miała wartość u obu gatunków około 62,5 mg/kg mc.

Toksyczność po podawaniu wielokrotnym
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.

Genotoksyczność i rakotwórczość
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 reprodukcję
Tamoksyfen w małej dawce zapobiega zagnieżdżeniu się jaja, a w dawce dobowej powyżej 2 mg/kg mc. powoduje poronienie. Badania embriotoksyczności u różnych gatunków zwierząt nie dostarczyły dowodów na działanie teratogenne, a działanie zabójcze dla zarodków obserwowano u szczurów przy dawce dobowej od 0,5 mg/kg mc.

Ekspozycja wewnątrzmaciczna myszy podczas rozwoju zarodkowego oraz podawanie tamoksyfenu noworodkom szczura i myszy 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 mc. U samców po długotrwałym i krótkim podawaniu tamoksyfenu opisano zmniejszenie masy jąder i osłabienie procesu spermogenezy spowodowane hamowaniem wydzielania gonadotropiny w przysadce.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa
Powidon (Kollidon 25)
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

Otoczka Opadry OY-L-58900 (white)
Laktoza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Hydroksypropylometyloceluloza
Glikol polietylenowy 4000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są dotychczas znane.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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 w tekturowym pudełku.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/3310

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8.08.1994 r.
Data przedłużenia pozwolenia: 6.05.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO