

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamoxifen-EGIS, 20 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 20 mg tamoksyfenu (*Tamoxifenum*) w postaci tamoksyfenu cytrynianu.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera mniej niż 23 mg sodu i 216,4 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 2. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Białe lub szarawo-białe, okrągłe, płaskie tabletki ze ściętymi krawędziami, bezwonne lub prawie bezwonne z napisem „ZT20” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie. Powierzchnia do przełamania jest biała lub szarawo-biała.

Tabletki można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Tamoxifen-EGIS jest wskazany w leczeniu raka piersi.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Rak piersi

##### Dorośli w tym pacjentki w podeszłym wieku

Zalecana dawka tamoksyfenu to 20 mg do 40 mg na dobę, podawanych w dawkach podzielonych 2 razy na dobę lub jako 1 dawka raz na dobę. We wczesnym stadium choroby, obecnie rekomenduje się leczenie nie krótsze niż 5 lat. Należy określić optymalną długość leczenia produktem leczniczym Tamoxifen-EGIS (patrz punkt 5.1).

##### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Tamoxifen-EGIS u dzieci, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie wiekowej (patrz punkty 5.1 i 5.2).

##### Sposób podawania

Podanie doustne.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Produktu Tamoxifen-EGIS nie wolno stosować u kobiet w ciąży. U pacjentek w okresie przed menopauzą należy wykluczyć ciążę przed rozpoczęciem leczenia raka piersi (patrz również punkt 4.6).
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania produktu Tamoxifen-EGIS 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-EGIS 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-EGIS, nie należy nigdy wznawiać leczenia produktem leczniczym Tamoxifen-EGIS.

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

Podczas stosowania produktu Tamoxifen-EGIS w leczeniu raka piersi, u niektórych pacjentek przed menopauzą dochodzi do zahamowania miesiączkowania.

Podczas leczenia tamoksyfenem obserwowano zwiększenie częstości występowania zmian w błonie śluzowej macicy, takich jak przerost, polipy, rak. Obserwowano również zwiększenie częstości występowania mięśniaków macicy (głównie złośliwych guzów mieszanych mezodermalnych). Mechanizm powstawania tych zmian jest nieznan, lecz może być skutkiem działania tamoksyfenu podobnego do działania estrogenów. Należy bardzo dokładnie badać pacjentki, które były wcześniej leczone tamoksyfenem i podczas leczenia występowały u nich działania niepożądane ze strony układu rozrodczego, zwłaszcza krwawienia z dróg rodnych, zaburzenia miesiączkowania, upławy, bóle i (lub) uczucie ciężkości w dole brzucha.

Podczas badań klinicznych obserwowano u pacjentek leczonych tamoksyfenem z powodu raka piersi występowanie pierwotnych nowotworów innych niż nowotwór drugiej piersi lub błony śluzowej macicy. Nie ustalono związku przyczynowo skutkowego pomiędzy występowaniem tych nowotworów a podawaniem tamoksyfenu. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest jasne.

W opóźnionej mikrochirurgicznej rekonstrukcji piersi przyjmowanie produktu leczniczego Tamoksyfen-EGIS może zwiększać ryzyko powikłań w obrębie przeszczepionych mikronaczyniowych płatów tkanek własnych.

#### Żylny zespół zakrzepowo-zatorowy (VTE – ang. venous thromboembolism)

Ryzyko wystąpienia żylnego zespołu zakrzepowo-zatorowego było 2 do 3-krotnie większe u zdrowych kobiet przyjmujących tamoksyfen (patrz punkt 4.8).

U pacjentek z rakiem piersi należy przeprowadzać szczegółowy wywiad, w tym również wywiad rodzinny dotyczący występowania żylnego zespołu zakrzepowo-zatorowego. Jeżeli u pacjentki występują czynniki sprzyjające występowaniu zaburzeń zatorowo-zakrzepowych, należy przeprowadzić szczegółowe badania w celu potwierdzenia czynników ryzyka wystąpienia zespołu zakrzepowo-zatorowego. Decyzja o

zastosowaniu tamoksyfenu powinna być podjęta na podstawie oceny ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej i korzyści wynikających z leczenia. U niektórych pacjentek uzasadnione może być jednocześnie zastosowanie tamoksyfenu i profilaktyki przeciwzakrzepowej (patrz punkt 4.5).

Dodatkowe 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 pacjentek należy rozważyć ryzyko i korzyści wynikające z leczenia tamoksyfenem przed jego zastosowaniem. U pacjentek z rakiem piersi, ryzyko wystąpienia zespołu zatorowo-zakrzepowego jest większe również w przypadku jednoczesnego stosowania chemioterapii (patrz punkt 4.5). U niektórych pacjentek z rakiem piersi, u których stwierdzono wiele czynników ryzyka zespołu zakrzepowo-zatorowego, uzasadnione może być zastosowanie długookresowej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

#### Zabieg chirurgiczny i unieruchomienie

U pacjentek z rakiem piersi leczenie tamoksyfenem można przerwać jedynie wtedy, gdy ryzyko wystąpienia zakrzepicy przeważa nad ryzykiem związanym z nagłym przerwaniem leczenia. Wszystkie pacjentki powinny być objęte odpowiednio dobranym, profilaktycznym postępowaniem przeciwzakrzepowym, obejmującym pończochy o regulowanym stopniu ucisku noszone przez czas pobytu w szpitalu, wczesną mobilizację (o ile to możliwe) oraz leki przeciwzakrzepowe.

Jeśli u jakiegokolwiek pacjentki wystąpi zdarzenie zakrzepowo-zatorowe, tamoksyfen należy natychmiast odstawić i włączyć odpowiednie leczenie zakrzepicy. U pacjentek otrzymujących tamoksyfen z powodu raka piersi decyzję o wznowieniu leczenia tamoksyfenem należy podjąć biorąc pod uwagę całkowite ryzyko dla pacjentki. U niektórych pacjentek z rakiem piersi uzasadniona może być kontynuacja leczenia tamoksyfenem z jednoczesną profilaktyką przeciwzakrzepową.

Pacjentkom należy zalecać, aby natychmiast zgłaszały się do swoich lekarzy, jeśli stwierdzą u siebie jakiegokolwiek objawy choroby zakrzepowo-zatorowej.

#### Laktoza

Każda tabletkę zawiera 216,4 mg laktozy. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

#### Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to zasadniczo oznacza "nie zawiera sodu".

Podczas stosowania produktu zaleca się, aby nie spożywać alkoholu.

#### Osoby ze słabo metabolizującym izoenzymem CYP2D6

W piśmiennictwie wykazano, że osoby z wolnym metabolizmem przy udziale CYP2D6 mają zmniejszone osoczowe stężenie endoksyfenu, jednego z najważniejszych aktywnych metabolitów tamoksyfenu (patrz punkt 5.2). Jednoczesne przyjmowanie leków hamujących CYP2D6 może prowadzić do zmniejszenia stężeń aktywnego metabolitu endoksyfenu. W związku z tym, o ile to możliwe, w czasie leczenia tamoksyfenem należy unikać stosowania silnych inhibitorów CYP2D6 (np. paroksetyny, fluoksetyny, chinidyny, cinakalcetu czy bupropionu) (patrz punkty 4.5 i 5.2).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Podczas jednoczesnego stosowania tamoksyfenu i leków przeciwzakrzepowych z grupy pochodnych kumaryny może zwiększyć się działanie przeciwzakrzepowe. Zaleca się kontrolowanie parametrów układu krzepnięcia u pacjentów leczonych jednocześnie tymi lekami.

Podczas jednoczesnego stosowania tamoksyfenu i leków cytotoksycznych występuje zwiększone ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych (patrz punkty 4.4 i 4.8). W związku ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu zakrzepowo-zatorowego w tej grupie pacjentek, należy rozważyć stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej podczas chemioterapii.

Wykazano, że stosowanie tamoksyfenu w połączeniu z inhibitorem aromatazy (np. anastrozolem) jako terapią adjuwantową nie zapewnia większej skuteczności w porównaniu ze stosowaniem samego tamoksyfenu.

W związku z tym, że tamoksyfen i jego główne metabolity (N-demetylotamoksyfen i 4 hydroksytamoksyfen) są metabolizowane przez cytochrom P450 3A4, należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu leków takich jak ryfampicyna, o których wiadomo, że indukują ten enzym, gdyż możliwe jest zmniejszenie stężeń tamoksyfenu. Kliniczne znaczenie tego zmniejszenia stężeń nie jest znane.

W piśmiennictwie opisano farmakokinetyczne interakcje z inhibitorami izoenzymu CYP2D6, wykazujące 65-75% zmniejszenie stężenia w osoczu jednej z najbardziej aktywnych postaci leku, czyli 4-hydroksy-N-desmetylotamoksyfenu (endoksyfenu).

W badaniach opisywano zmniejszenie skuteczności tamoksyfenu podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) (np. paroksetyny). W związku z tym, że nie można wykluczyć osłabienia działania tamoksyfenu, należy unikać jednoczesnego stosowania tego leku z silnymi inhibitorami CYP2D6 (np. paroksetyną, fluoksetyną, chinidyną, cinakalcetem czy bupropionem) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Nie wolno stosować tamoksyfenu u kobiet w ciąży. Zanotowano nieliczne przypadki poronień spontanicznych, wad płodów oraz zgonów płodów po zastosowaniu tamoksyfenu. Nie ustalono związku przyczynowego tych zmian ze stosowaniem tamoksyfenu.

Badania przeprowadzone u szczurów, królików i małp nie wykazały teratogennego działania tamoksyfenu.

W badaniach rozwoju układu rozrodczego w okresie płodowym prowadzonych na gryzoniach stosowanie tamoksyfenu wiązało się ze zmianami podobnymi do tych, jakie wywoływał estradiol, etynyloestradiol, klomifen i dietylostilboestrol (DES). Mimo iż kliniczne znaczenie tych zmian nie jest znane, niektóre z nich, szczególnie gruczolistość pochwy, są podobne do zmian obserwowanych u młodych kobiet, które były narażone na ekspozycję na DES *in utero* i które mają ryzyko rozwoju raka jasnokomórkowego pochwy lub szyjki macicy na poziomie 1 do 1000.

Ekspozycję na tamoksyfen opisywano jedynie u niewielkiej liczby kobiet w ciąży. Ekspozycja ta nie powodowała późniejszej gruczolistości pochwy ani raka jasnokomórkowego pochwy lub szyjki macicy u młodych kobiet z przebytą ekspozycją na tamoksyfen *in utero*.

Kobiety, które w okresie leczenia mogą zajść w ciążę, powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji, inne niż hormonalne środki antykoncepcyjne. U pacjentek w okresie przed menopauzą należy wykluczyć ciążę przed rozpoczęciem leczenia tamoksyfenem. Pacjentka powinna być

poinformowana o możliwości uszkodzenia płodu, jeśli ciąża wystąpi w okresie przyjmowania tamoksyfenu lub w ciągu dwóch miesięcy po zakończeniu leczenia.

#### Karmienie piersią

Z ograniczonych danych wynika, że produkt leczniczy Tamoxifen-EGIS i jego czynne metabolity są wydzielane i z czasem kumulują się w mleku karmiących kobiet, dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w okresie karmienia piersią. Decyzja o zaprzestaniu karmienia lub zaprzestaniu leczenia produktem Tamoxifen-EGIS powinna zostać podjęta po uwzględnieniu korzyści dla matki wynikających z kontynuowania leczenia.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jest mało prawdopodobne, aby produkt Tamoxifen-EGIS miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak, w związku ze zgłaszanym uczuciem zmęczenia po zastosowaniu produktu Tamoxifen-EGIS, należy zachować ostrożność, podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, gdy takie objawy utrzymują się.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Jeśli nie określono, następujące kategorie częstości występowania działań niepożądanych zostały ustalone w wyniku analizy działań niepożądanych zgłaszanych w dużym badaniu III fazy, przeprowadzonym przy udziale 9 366 kobiet po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi, leczonych przez 5 lat, i jeśli nie określono, nie wzięto pod uwagę częstości występowania w grupie porównawczej lub czy badacz uznał zdarzenie za powiązane z badanym lekiem.

Działania niepożądane występujące po zastosowaniu tamoksyfenu wynikają albo z działania farmakologicznego leku, np. uderzenia gorąca, krwawienie z dróg rodnych, upławy, świąd sromu, przemijające nasilenie objawów choroby nowotworowej, albo z działania ogólnego, np. zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bóle głowy, rozkojarzenie oraz w bardzo rzadkich przypadkach zatrzymanie płynów w ustroju i łysienie.

Reakcje niepożądane uszeregowano według ich częstości występowania zgodnie z następującą konwencją:

*Bardzo często* ( $\geq 1/10$ ); *często* ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); *niezbyt często* ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); *rzadko* ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); *bardzo rzadko* ( $< 1/10000$ ); *nieznana* (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu tamoksyfenu

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Nieznana</b>
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Włókniakomięśniaki macicy	Rak endometrium	Mięsaki macicy (głównie złośliwe guzy mieszane mezodermalne) <sup>a</sup>		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Anemia	Trombocytopenia Leukopenia	Neutropenia Agranulocytoza <sup>a</sup>		
Zaburzenia		Reakcje				

układu immunologicznego		nadwrażliwości				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zatrzymanie płynów		Hiperkalcemia (u pacjentek z przerzutami do kości)			
Zaburzenia układu nerwowego		Incydenty niedokrwienia mózgu, bóle głowy, zamroczenia, zaburzenia czucia (w tym parestezje i zaburzenia smaku)		Zapalenie nerwu wzrokowego, neuropatia <sup>a</sup>		
Zaburzenia oka		Zaćma, retinopatia	Zaburzenia widzenia	Zmiany rogówki		
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca					
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia			śródmiażdżowe zapalenie płuc			
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty, biegunka, zaparcia	Zapalenie trzustki			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zmiany aktywności enzymów wątrobowych, stłuszczenie wątroby	Marskość wątroby	Zapalenie wątroby, cholestaza <sup>a</sup> , niewydolność wątroby <sup>a</sup> , uszkodzenie komórek wątroby <sup>a</sup> , martwica wątroby <sup>a</sup>		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka skórna	Łysienie		Obrzęk naczynioruchowy zespół Stevensa Johnsona <sup>a</sup> , zapalenie naczyń skórnych <sup>a</sup> , pecherzyca <sup>a</sup> , rumień wielopostaciowy <sup>a</sup> Toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka <sup>a</sup>	Skórny toczень rumieniowaty <sup>b</sup>	Zaostrzenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego
Zaburzenia		Kurcze mięśni				

mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		nóg, bóle mięśni				
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwawienia z dróg rodnych Upławy	Świąd sromu, zmiany endometrium (w tym hiperplazja, i polipy)		Endometrioza <sup>a</sup> , torbielowate obrzęki jajników <sup>a</sup> , polipy pochwy, powiększenie guza <sup>a</sup>		
Wasy wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne					Późna porfiria skórna <sup>b</sup>	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie					
Badania laboratoryjne		Zwiększenie stężenia triglicerydów				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					Nawrót objawów popromiennych	
Procedury chirurgiczne i medyczne		Incydenty zakrzepowe (w tym zakrzepica żył głębokich, zakrzepica naczyń drobnych i zator tętnicy płucnej)				

<sup>a</sup> To działanie niepożądane nie było zgłoszone w grupie tamoksyfenu (n=3094) w powyższym badaniu, jednak było zgłaszane w innych badaniach lub z innych źródeł. Częstość została obliczona przy zastosowaniu górnej granicy 95% przedziału ufności dla oszacowania punktu (w oparciu o 3/X, gdzie X przedstawia ogólną wielkość próby, np. 3094). Jest ona obliczona jako 3/3094, co jest równoznaczne z częstością występowania “rzadko”.

<sup>b</sup> To zdarzenie nie było obserwowane w innych dużych badaniach klinicznych. Częstość została obliczona przy zastosowaniu górnej granicy 95% przedziału ufności dla oszacowania punktu (w oparciu o 3/X, gdzie X przedstawia ogólną wielkość próby, tj. 13357 pacjentów w dużych badaniach klinicznych). Jest ona obliczona jako 3/13357, co jest równoznaczne z częstością występowania “bardzo rzadko”.

Jeśli działania niepożądane są ciężkie, zmniejszenie dawki produktu (do dawki nie mniejszej niż 20 mg na dobę) może spowodować zmniejszenie ich nasilenia. Jeżeli pomimo zmniejszenia dawki produktu nasilenie działań niepożądanych nie zmienia się, konieczne może być odstawienie produktu.

Opisywano występowanie wysypek skórnych (w tym rzadkie przypadki rumienia wielopostaciowego, choroby Stevensa-Johnsona, zapalenia naczyń skórnych i pęcherzycy) oraz często reakcji nadwrażliwości, również w postaci obrzęku naczynioruchowego.

Niezbyt często u pacjentek ze stwierdzonymi przerzutami do kości, w początkowym okresie leczenia rozwijała się hiperkalcemia (zwiększenie stężenia wapnia w surowicy).

U pacjentek leczonych tamoksyfenem opisano również zaburzenia widzenia, w tym rzadko zmiany w rogówce a często retinopatię. Podczas stosowania tamoksyfenu często obserwowano przypadki zaćmy.

U pacjentek leczonych tamoksyfenem stwierdzano neuropatię i zapalenie nerwu wzrokowego, a w niewielkiej liczbie przypadków wystąpiła ślepotą.

Wśród pacjentek przyjmujących tamoksyfen często obserwowano zaburzenia czucia (w tym parestezje i zaburzenia smaku).

Opisywano przypadki występowania włókniaków macicy, endometriozy i innych zmian w błonie śluzowej macicy, tj. hiperplazji i polipów.

Podczas leczenia tamoksyfenem obserwowano zmniejszenie liczby płytek krwi do 80 000 - 90 000 komórek/mm<sup>3</sup>. W pojedynczych przypadkach liczba ta była mniejsza.

Po zastosowaniu tamoksyfenu obserwowano występowanie leukopenii, czasami z towarzyszącą jej niedokrwistością i (lub) trombocytopenią. Rzadko obserwowano wystąpienie neutropenii, niekiedy o ciężkim przebiegu oraz bardzo rzadkie przypadki agranulocytozy.

Często podczas leczenia tamoksyfenem obserwowano incydenty niedokrwienia mózgu i zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym przypadki zakrzepicy żył głębokich, zakrzepicy naczyń drobnych i zatorowości płucnej. Jeśli tamoksyfen stosowany jest w skojarzeniu z lekami cytotoksycznymi, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

U pacjentek leczonych tamoksyfenem często zgłaszano skurcze mięśni nóg i bóle mięśni.

Niezbyt często opisywano przypadki wystąpienia śródmiąższowego zapalenia płuc.

Stosowanie tamoksyfenu wiązało się ze zmianami aktywności enzymów wątrobowych oraz innymi ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w niektórych przypadkach zakończonymi zgonem, w tym stłuszczenie wątroby, zastój żółci i zapalenie wątroby niewydolność wątroby, marskość wątroby i uszkodzenie komórek wątroby (w tym martwica wątroby).

Często zastosowanie tamoksyfenu może być związane ze zwiększeniem stężeń triglicerydów w surowicy, w niektórych przypadkach występującym jednocześnie z zapaleniem trzustki.

U kobiet przyjmujących tamoksyfen rzadko obserwowano wystąpienie torbielowatych obrzęków jajników.

Rzadko obserwowano występowanie polipów pochwoowych u kobiet stosujących tamoksyfen.

Bardzo często zgłaszano uczucie zmęczenia przez pacjentki przyjmujące tamoksyfen.

Podczas leczenia tamoksyfenem niezbyt często zgłaszano przypadki raka błony śluzowej macicy oraz rzadkie przypadki mięsaków macicy (głównie złośliwych guzów mieszanych mezodermalnych).

Bardzo rzadko podczas stosowania tamoksyfenu zgłaszano wystąpienie skórno tocznia rumieniowatego.

U pacjentek otrzymujących tamoksyfen bardzo rzadko obserwowano późną porfirię skórą

#### 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**

Teoretycznie należy oczekiwać, że przedawkowanie spowoduje nasilenie wymienionych powyżej farmakologicznych działań niepożądanych. Badania na zwierzętach pokazują, że bardzo duże przedawkowanie (dawki 100-200 razy większe od zalecanej dawki dobowej) może powodować działanie estrogenne.

Istnieją doniesienia w piśmiennictwie, że stosowanie tamoksyfenu w dawkach kilkakrotnie większych od dawki standardowej może wiązać się z wydłużeniem odstępu QT w EKG.

Nie ma specyficznej odtrutki w razie przedawkowania i leczenie powinno być objawowe.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej, antagoniści hormonów i ich pochodne, antyestrogen,  
kod ATC: L02B A01

##### Mechanizm działania

Tamoksyfen jest niesteroidową pochodną trifenylloetyleny, wykazującą szerokie spektrum działań farmakologicznych, działając w różnych tkankach jako agonista estrogenów lub antagonistę estrogenów. U chorych z rakiem piersi tamoksyfen na poziomie guza działa przede wszystkim jako antyestrogen, zapobiegając wiązaniu się estrogenów u receptorem estrogenowym. U pacjentek ze stwierdzoną lub nieznaną obecnością receptora estrogenowego w guzie, wspomagająca terapia tamoksyfenem wykazała znaczącą redukcję wznowień nowotworu i wydłużenie 10-letniej przeżywalności, osiągając znacząco lepsze efekty podczas 5-letniego leczenia w porównaniu z 1-2-letnią terapią. Korzyści te występują w dużym stopniu niezależnie od wieku, menopauzy, dawki tamoksyfenu i dodatkowej chemioterapii.

W warunkach klinicznych stwierdza się, że tamoksyfen prowadzi do zmniejszenia o około 10-20% stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL we krwi u kobiet po menopauzie. Tamoksyfen nie ma niekorzystnego wpływu na gęstość mineralną kości.

Polimorfizm CYP2D6 może być przyczyną zmienności w zakresie klinicznej odpowiedzi na tamoksyfen. Powolny metabolizm może wiązać się z osłabieniem odpowiedzi. Konsekwencje tego faktu w aspekcie leczenia osób posiadających wolno metabolizujący CYP2D6 nie zostały w pełni wyjaśnione (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

##### Genotyp CYP2D6

Dostępne dane kliniczne sugerują, że u pacjentek będących homozygotami posiadającymi niefunkcjonalne allele CYP2D6, działanie tamoksyfenu w leczeniu raka piersi może być słabsze. Dostępne badania były prowadzone głównie u kobiet po menopauzie (patrz punkty 4.4 i 5.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym tamoksyfen jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie jest osiągnięte po 4 do 7 godzinach od podania.

### Dystrybucja

Stężenie w stanie stacjonarnym jest osiągnięte 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. Z albuminami wiąże się prawie w 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.

### Eliminacja

Tamoksyfen jest wydalany przede wszystkim z kałem. Okres półtrwania wynosi około 7 dni. Okres półtrwania głównego metabolitu tamoksyfenu, N-demetylotamoksyfenu, wynosi 14 dni.

Tamoksyfen jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 do N-demetylotamoksyfenu, który następnie jest metabolizowany przez CYP2D6 do innego aktywnego metabolitu endoksyfenu. U pacjentek, które nie mają enzymu CYP2D6 stężenia endoksyfenu są o około 75% mniejsze niż u pacjentek z prawidłową aktywnością CYP2D6. Podawanie silnych inhibitorów CYP2D6 zmniejsza stężenia endoksyfenu w krwi krążącej w podobnym stopniu.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki standardowych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, możliwego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, ujawniają działanie genotoksyczne tamoksyfenu.

W badaniach długoterminowych opisywano guzy gonad u myszy i guzy wątroby u szczurów otrzymujących tamoksyfen. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie zostało ustalone.

Tamoksyfen jest lekiem, z którym uzyskano bogate doświadczenie kliniczne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna (216,4 mg)

Skrobia

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon

Karboksymetyloskrobia sodowa (typu A)

Magnezu stearynian

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

4 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii Aluminium-OPA/Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

30 tabletek (3 blistry po 10 tabletek)

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Egis Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapest, Keresztúri út. 30-38  
WĘGRY

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 7753

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.07.1998

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.06.2014

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

