

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тамоксифен Ебеве 10 mg таблетки
Тамоксифен Ебеве 20 mg таблетки

Tamoxifen Ebewe 10 mg tablets
Tamoxifen Ebewe 20 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20000162/163
Разрешение № 23015 6/21.07.2013
Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg или 20 mg тамоксифен (*tamoxifen*).

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка
Тамоксифен Ебеве са почти бели, кръгли таблетки с делителна черта от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Тамоксифен Ебеве се прилага за лечение на карцином на гърдата.

Тамоксифен може да се прилага едновременно с други химиотерапевтични лекарствени продукти и с облъчване.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Препоръчителната дневна доза тамоксифен е 20 mg. Дневни дози от 30 mg или 40 mg могат да се прилагат при пациенти в напреднал стадий на заболяване.

Пациенти в напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст или с чернодробни, или бъбречни нарушения не се налага промяна на дозировката.

Деца

Не се препоръчва приложението на Тамоксифен Ебеве при деца, тъй като безопасността и ефикасността не са установени (виж точка 5.1).

Таблетките трябва да се приемат през устата с достатъчно количество течност.

4.3 Противопоказания

Тамоксифен Ебеве не трябва да се приема при данни за свръхчувствителност към тамоксифен или някое от помощните вещества.



Тамоксифен Ебеве е противопоказан при тежка степен на тромбоцитопения, левкопения или хиперкалциемия.

Тамоксифен Ебеве не трябва да се прилага по време на бременност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Необходимо е повишено внимание и провеждане на мониториране при пациенти с данни за тромбоемболия в анамнезата, чернодробни и бъбречни заболявания, захарен диабет, зрителни смущения, промени в ендометриума.

Промени в ендометриума

Налице са данни за повишена честота на промените в ендометриума, вкл. хиперплазия, полипи, рак на ендометриума и сарком на матката (в повечето случаи смесени тумори на Мюлер) по време на лечение с тамоксифен. Механизмът на възникването им е неизвестен, но вероятно е свързан с естрогенно подобните свойства на Тамоксифен Ебеве. Всички пациентки, лекувани в миналото или в момента с тамоксифен, които съобщават за необичайно вагинално кървене, нередовна менструация, влагалищно течение и симптоми, като болка или чувство за натиск в таза, трябва незабавно да бъдат подложени на изследвания.

При жени, приемащи тамоксифен при профилактика на рак на гърдата, е необходимо внимателно мониториране за хиперплазия на ендометриума. При развитие на атипична хиперплазия, лечението с тамоксифен трябва да се преустанови до излекуването ѝ. Преди подновяване лечението с тамоксифен, трябва да се вземе под внимание хистеректомия.

При клинични изпитвания с тамоксифен при лечение на рак на гърдата, са описани случаи на вторични тумори на места противоположни на ендометриума и гърдата. Не е установена причинно-следствена взаимовръзка и клиничното значение на тези наблюдения все още е неизвестно.

Преди започване на лечението трябва да се проведе гинекологичен преглед (да се изключи съществуване на евентуална бременност), както и общ медицински преглед от интернист. По време на лечение трябва да се извършват гинекологични прегледи, най-малко през 6-месечен интервал, поради възможност от настъпване на промени и лезии в ендометриума. При част от жените преди менопауза, получаващи Тамоксифен Ебеве за лечение на карцином на гърдата, се потиска менструацията.

В случаи на тежки форми на тромбоцитопения, левкоцитопения и хиперкалциемия, е необходима оценка на съотношението риск-полза, както и стриктно медицинско наблюдение. Редовно трябва да се проследява кръвната картина, включително броя на тромбоцитите, да се назначават изследвания на чернодробната функция и серумните нива на калции.

В литературата са налични данни, че CYP2D6 бавни метаболитизатори намаляват плазмените нива на ендоксифен, един от най-важните активни метаболити на тамоксифен (виж точка 5.2)

Едновременно приложение на лекарствени продукти, които инхибират CYP2D6 може да доведе до понижени концентрации на активния метаболит ендоксифен. Ето защо, мощни инхибитори на CYP2D6 (като пароксетин, флуоксетин, квинидин, цинакалцет или бупропион) трябва да бъдат избягвани, ако това е възможно, по време на лечение с тамоксифен (вижте точки 4.5 и 5.2).

Зрителни смущения

Преди започване и периодично по време на лечение с тамоксифен трябва да се провеждат очни прегледи. Описани са случаи със зрително смущение, включващи промени в роговицата, катаракта и ретинопатия. При периодично провеждани очни прегледи може да бъдат открити ранните лезии на роговицата или ретината, които могат да бъдат обратими след преустановяване на лечението. Ако се установят случаи на зрително смущение (катаракти и



ретинопатия) по време на лечение с тамоксифен, следва незабавно да се извърши офталмологичен преглед, тъй като някои от тези промени могат да бъдат обратими при спиране на лечението, ако са открити в ранен стадий.

Чернодробни заболявания

В случай на чернодробно заболяване, внимателно трябва да се проследява състоянието на черния дроб. Необходим е периодичен контрол на броя на кръвните клетки (особено тромбоцитите), трябва да се проследяват чернодробните и бъбречните функции, както и концентрацията на серумен калций и кръвната захар. Препоръчват се и други периодични изследвания (рентген на бял дроб и кости, ултразвуково изследване на черен дроб), за ранно откриване на евентуални метастази.

Венозен тромбемболизъм:

Рискът от венозен тромбемболизъм се е повишил от два до три пъти при здрави пациентки лекувани с тамоксифен (виж раздел 4.8). Рискът и ползите трябва да бъдат взети под внимание при *всички* пациенти преди лечение с тамоксифен. Необходимо е повишено внимание при наличие на съмнения за протромботичен риск: семейна обремененост, тежка форма на затлъстяване, напреднала възраст, съпътстваща химиотерапия, операция и обездвижване. Ако се наблюдава ВТЕ тамоксифен трябва да бъде незабавно преустановен и да се предприеме подходящо антитромботично лечение. При определени пациенти е оправдана продължителна антикоагулантна профилактика.

Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да се свържат с лекуващия си лекар, ако забележат симптоми на ВТЕ.

Педиатрична популация: В неконтролирано проучване при 28 момичета, на възраст между 2 до 10 години със синдром на МакКейн Олбрайт (MAS), които са приемали по 20 mg тамоксифен веднъж дневно за период до 12 месеца, средните нива на обема на матката са се повишили след 6-месечно лечение и са се удвоили в края на едногодишното проучване. Този извод е в съответствие с фармакодинамичните свойства на тамоксифен, но не е установена причинно-следствена връзка (виж точка 5.1).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съвместната употреба на тамоксифен с кумаринови антикоагуланти, може да предизвика усилване на антикоагулантния ефект (удължаване на протромбиновото време). При започване на подобна съвместна употреба, се препоръчва внимателно мониториране на пациента.

Съвместната употреба на тамоксифен с тромбоцитни инхибитори, може да предизвика усилване на кървенето по време на възможната тромбоцитна фаза. Препоръчва се внимателно мониториране на коагулационния статус.

По-често се съобщава за тромбоемболични инциденти при приложение на тамоксифен в комбинация с други цитостатици (виж също точка 4.8).

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

Съвместното приложение на тамоксифен и рифампицин (индуктор на цитохром P450 3A4), както и на тамоксифен и инхибитори на CYP2D6 води до понижаване на плазмените нива на тамоксифен и активния му метаболит. Известният метаболитен път на тамоксифен при хора е чрез деметилация, катализиран от CYP3A4 ензими. Фармакокинетичното взаимодействие с CYP3A4-индуциращ агент рифампицин, показва намаляване на плазмените нива и докладвано в литературата. Клиничното значение на това понижаване не е известно. Фармакокинетичното взаимодействие с CYP2D6 инхибитори, показва 65-75% понижаване в плазмените нива на една или повече активни форми на лекарствения продукт, на



ендоксифен, е докладван в литературата. Понижената ефективност на тамоксифен е съобщена при съвместно приложение с някои SSRI антидепресанти (напр. пароксетин) в някои проучвания. Тъй като не може да се изключи възможността за понижен ефект на тамоксифен, съвместно приложение с мощни инхибитори на CYP2D6 (например пароксетин, флуоксетин, квинидин, цинакалцет или бупропион) трябва да бъде избягвано, ако това е възможно (виж точки 4.4 и 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Тамоксифен не трябва да се използва по време на бременност. Има малък брой съобщения за спонтанни аборти, малформации и смърт на плода, след прием на тамоксифен, но не е установена причинно-следствена взаимовръзка.

Токсикологичните изследвания по отношение на репродуктивната способност на мишки, зайци и маймуни не са отчетели данни за наличие на тератогенни ефекти. При гризачи, използвани за модели по отношение развитието на репродуктивния апарат на плода, на тамоксифен се отдава възникването на промени, подобни на тези, предизвикани от естрадиол, етинилестрадиол, кломифен и диетилстилбестрол (DES). Въпреки, че клиничното значение на тези промени все още не е известно, някой от тях, по-специално влагалищна аденоза, са подобни на тези, наблюдавани при млади жени, експонирани на DES *in utero* и рискът при тях от развитие на светло-клетъчен карцином на влагалището или шийката на матката е 1 на 1000. Само малък брой бременни жени са били изложени на действието на тамоксифен. Не се съобщава за последваща вагинална аденоза или светлоклетъчен карцином на влагалището или шийката на матката при млади жени, които са били изложени *in utero* на действието на тамоксифен.

Жените трябва да се съветват да не забременяват докато употребяват тамоксифен и ако са сексуално активни, трябва да използват бариерни или други нехормонални контрацептивни методи. Пациентките в предменопауза трябва да се преглеждат внимателно, за да се изключи бременност. Трябва да се преценява потенциалния риск за плода, ако жените забременеят докато употребяват тамоксифен или до два месеца след прекратяване на лечението.

Кърмене

Кърменето трябва да се преустанови преди започване на лечението. Не е известно дали тамоксифен преминава в кърмата. Кърменето не се препоръчва при лечение с тамоксифен. При решаване дали да се прекъсне кърменето или да се преустанови лечението с тамоксифен трябва да се вземе предвид значението на препарата за майката. Ефектът на тамоксифен инхибира кърменето при хора при доза от 20 mg два пъти дневно. Дори и след преустановяване на лечението, наличието на кърма не се възобновява. Поради това, не е възможно кърмене по време на терапия. Кърменето трябва да се преустанови или тамоксифен не трябва да се използва по време на периода на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Малко вероятно е лечението с тамоксифен да доведе до влошаване на способността за шофиране и работа с машини. Тъй като зрителни нарушения и виене на свят са наблюдавани често при употреба на тамоксифен, се препоръчва повишено внимание при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции могат да се класифицират или като реакции, дължащи се на фармакологичното действие на лекарството, напр. горещи вълни, вагинално кървене, сърбеж на вулвата и засилване на проявите на тумора или като по-общи нежелани реакции, напр.



стомашно-чревна непоносимост, главоболие, главозамайване и понякога задръжка на течности и алопеция.

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

Оценката на нежеланите реакции се основава на следната информация за честотата:

Много чести:	($\geq 1/10$)
Чести:	($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
Нечести:	($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)
Редки:	($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
Много редки:	($< 1/10\ 000$)
С неизвестна честота:	(от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Инфекции и инфестации

Редки : Булозен пемфигоид.

Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл.кисти и полипи)

Нечести: туморна болка.

При малък брой пациенти с костни метастази в началото на лечението е била наблюдава хиперкалциемия. Началното усилване на костната и туморна болка, увеличен еритем около кожните лезии са признаци на клиничен отговор към проведената терапия. Възможно е разширяване на съществуващите кожни лезии или поява на нови.

Тамоксифен се свързва с повишен риск от развитие на пролифериращи промени в ендометриума, включващи полипи и рак на ендометриума. Рискът от развитие на рак на ендометриума по време на терапията с тамоксифен е 2-3 пъти по-висок, от този при жени нелекувани с тамоксифен.

Съобщено е за повишен брой на случаи на сарком на матката (в повечето случаи смесени тумори на Мюлер) по време на лечение с тамоксифен. Клиничната полза при лечение на рак на гърдата превишава потенциалния риск от развитието на тумор на ендометриума.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: обратима анемия

Нечести: левкопения, обратима тромбоцитопения

Редки: агранулоцитоза, неутропения

Много редки: тежка неутропения и панцитопения.

Нарушения на ендокринната система

Чести: хиперкалциемия при пациенти с костни метастази, особено в началото на терапията

Нарушения на имунната система

Редки: реакции на свръхчувствителност, ангиоедем.

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: задържане на течности.

Чести: повишаване на нивата на серумните триглицериди

Редки: анорексия.

Много редки: тежка форма на хипертриглицеридемия, понякога с панкреатит

Психични нарушения



Редки: депресия, при мъже – загуба на либидото.

Нарушения на нервна система

Нечести: виене на свят, главоболие.

Редки: промяна във вкуса, гърчове на долните крайници.

Нарушения на очите

Чести: нарушение на зрението – което е частично обратимо – поради катаракти, промени в роговицата и/или ретинопатия (рискът от катаракта се повишава с удължаването на лечението с тамоксифен)

Нечести: намаление на зрителната острота, промени в роговицата, катаракта и ретинопатия. Вероятно, тези нежелани лекарствени реакции са зависими от дозата и продължителността на лечение, и след прекъсване на лечението с тамоксифен може да се наблюдава подобрене.

Редки: оптична невропатия, неврит на очния нерв (при малък брой случаи при малък брой от случаите е възникнала слепота)

Съдови нарушения

Много чести: горещи вълни.

Чести: исхемични мозъчно-съдови прояви, крампи на долните крайници, тромбоемболични прояви, включително дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм (повишен риск от тромбоемболични прояви в комбинация с употреба на цитотоксични лекарствени продукти)

Нечести: тромбоза, инсулт.

Респираторни, гръдни, медиастинални нарушения

Нечести: интерстициален пневмонит.

Много редки: емболизъм (пулмонарен).

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене,

Чести: повръщане, запек, диария, панкреатит.

Хепатобилиарни нарушения

Чести: промени в нивата на чернодробните ензими, затлъстяване на черния дроб

Нечести: цирроза

Редки: мастна дистрофия на черния дроб, холестаза и хепатит.

Много редки: холестаза, хепатит, иктер, хепатитна некроза, хепатоцелуларно заболяване, чернодробна недостатъчност. Някои от по-тежките случаи са били фатални.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: кожни обриви (включително редки доклади за еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson или булозен пемфигуид)

Чести: алоpecia, реакции на свръхчувствителност включващи ангиоедем

Редки: усилен растеж на коса, кожен васкулит

Много редки: кожен лупус еритематозус

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: миалгия

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много чести: вагинално кървене и течение, менструални нарушения, стигащи до потискане на менструацията при жени в пременопауза, вагинално кървене

Чести: пруритус на вулвата, повишаване на маточните фиброиди, пролиферативни промени на ендометриума (ендометриална неоплазия, хиперплазия и полипи, рядко ендометриоза)

Нечести: рак на ендометриума

Редки: кистозно увеличение на яйчниците, маточен сарком (предимно смесени злокачествени

Мюлерови тумори), вагинални полипи, и импотентност при мъже.



Може да настъпи спиране на менструацията при жени в пременопауза.

Тамоксифен се свързва с повишен риск от развитие на пролифериращи промени в ендометриума, като хиперплазия на ендометриума и ендометроза.

Вродени, фамилни и генетични нарушения

Много редки: кожна порфирия (*porphyria cutanea tarda*)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: горещи вълни, които са отчасти дължими на антиестрогенния ефект на тамоксифен.

Редки: при започване на лечение болка в костите и болка в засегнатата тъкан, като отговор към лечението с тамоксифен.

Нечести: лесна уморяемост.

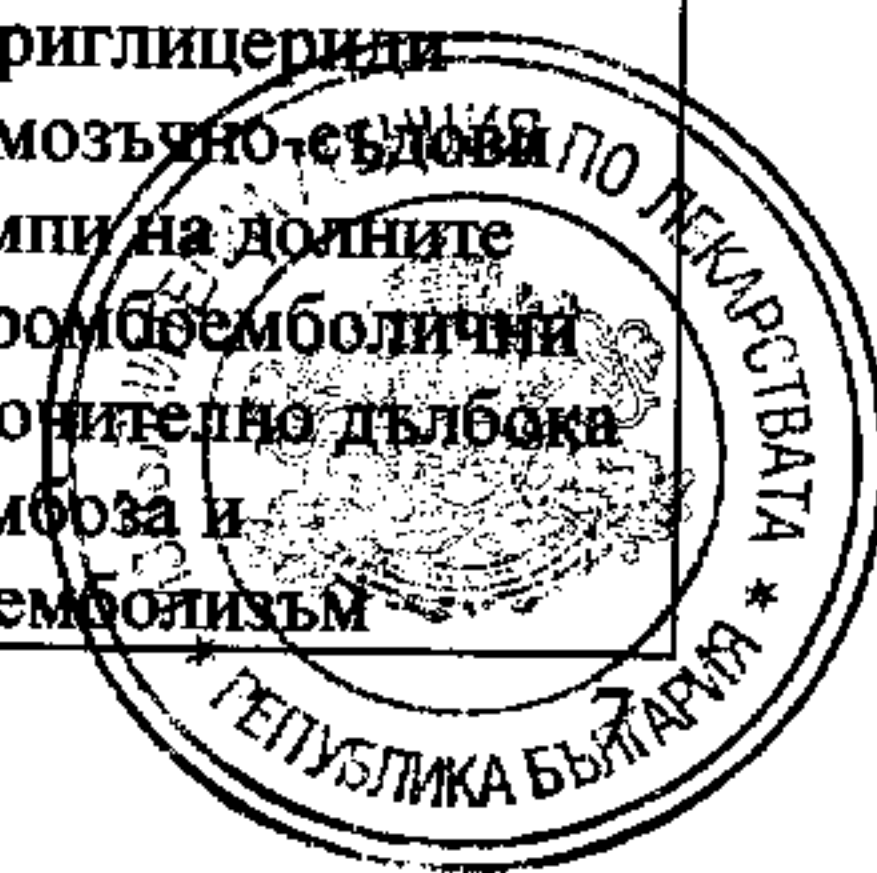
Изследвания

Редки: тежки чернодробни аномалии, включително мастна дегенерация, холестаза и хепатит. Наблюдаван е ефект върху серумния липиден профил, повишаване нивото на чернодробните ензими.

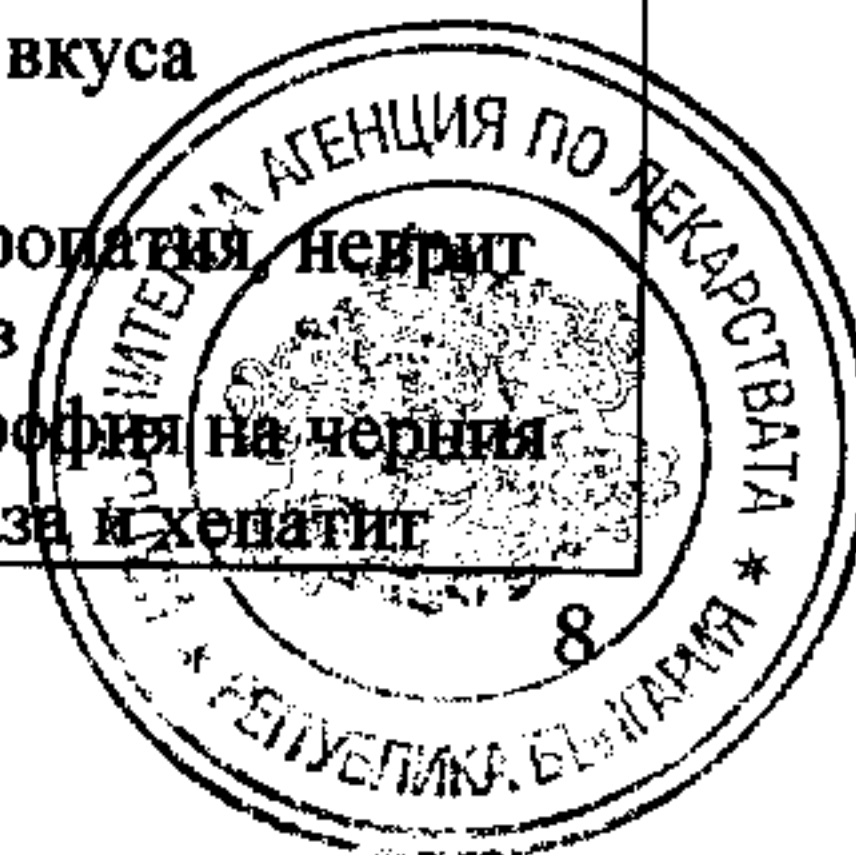
Повечето от тези нежелани реакции са обратими и могат да отзвучат след понижаване на дозата.

Таблица за нежелани лекарствени реакции с тамоксифен

Честота	Системно-органен клас	Нежелана реакция
Много чести	Общи нарушения	Горещи вълни, които са отчасти дължими на антиестрогенния ефект на тамоксифен
	Възпроизводителна система и гърда	вагинално кървене и течение, менструални нарушения, стигащи до потискане на менструацията при жени в пременопауза, вагинално кървене
	Нарушения на кожата	кожни обриви (включително редки доклади за еритема мултиформе, синдром на <i>Stevens-Johnson</i> или булозен пемфигуид)
Чести	Стомашно-чревни нарушения	Гадене
	Нарушения на метаболизма и храненето	Задържане на течности
	Нарушения на кръвта и лимфната система	Обратима анемия
	Нарушения на ендокринната система	Хиперкалциемия при пациенти с костни метастази, особено в началото на терапията
Съдови	Нарушения на метаболизма и храненето	Повишаване на нивата на серумните триглицериди
	Съдови	Исхемични мозъчно-съдови прояви, крампи на долните крайници, тромбоемболични прояви, включително дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм



	<p>Възпроизводителна система и гърда</p> <p>Нарушения на кожата</p> <p>Хепатобилиарни нарушения</p> <p>Стомашно-чревни нарушения</p> <p>Нарушения на очите</p>	<p>(повишен риск от тромбоемболични прояви в комбинация с употреба на цитотоксични лекарствени продукти) пруритус на вулвата, повишаване на маточните фиброиди, пролиферативни промени на ендометриума (ендометриална неоплазия, хиперплазия и полипи, рядко ендометриоза) повръщане, запек, диария, панкреатит</p> <p>Алоpecia, реакции на свръхчувствителност включващи ангиоедем</p> <p>Промени в нивата на чернодробните ензими, затлъстяване на черния дроб</p> <p>Повръщане, запек, диария, панкреатит</p> <p>Нарушение на зрението – което е частично обратимо – поради катаракти, промени в роговицата и/или ретинопатия (рискът от катаракта се повишава с удължаването на лечението)</p>
Нечести	<p>Нарушения на кръвта и лимфната система</p> <p>Нарушения на очите</p> <p>Съдови</p> <p>Респираторни, гръдни, медиастинални нарушения</p> <p>Хепатобилиарни нарушения</p> <p>Възпроизводителна система и гърда</p> <p>Общи нарушения</p>	<p>Левкопения, обратима тромбоцитопения</p> <p>Намаление на зрителната острота, промени в роговицата, катаракта и ретинопатия.</p> <p>Тромбоза, инсулт</p> <p>Интерстициален пневмонит</p> <p>Цироза</p> <p>Рак на ендометриума</p> <p>Лесна уморяемост</p>
Редки	<p>Нарушения на кръвта и лимфната система</p> <p>Нарушения на имунната система</p> <p>Нарушения на метаболизма и храненето</p> <p>Психични нарушения</p> <p>Нарушения на нервната система</p> <p>Нарушения на очите</p> <p>Хепатобилиарни нарушения</p>	<p>Агранулоцитоза, неутропения</p> <p>Реакции на свръхчувствителност, ангиоедем</p> <p>Анорексия</p> <p>Депресия, при мъже: загуба на либидо</p> <p>Промяна във вкуса</p> <p>Оптическа невропатия, неврит на очния нерв</p> <p>Масна дистрофия на черния дроб, холестаза и хепатит</p>



	<p>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</p> <p>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</p> <p>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</p> <p>Изследвания</p>	<p>Усилен растеж на коса, кожен васкулит</p> <p>Кистозно увеличение на яйчниците, маточен сарком (предимно смесени злокачествени Мюлерови тумори), вагинални полипи, и импотентност при мъже.</p> <p>При започване на лечение болка в костите и болка в засегнатата тъкан.</p> <p>Тежки чернодробни аномалии, включително мастна дегенерация, холестаза и хепатит.</p> <p>Ефект върху серумния липиден профил, повишаване нивото на чернодробните ензими.</p>
Много редки	<p>Нарушения на кръвта и лимфната система</p> <p>Нарушения на метаболизма и храненето</p> <p>Респираторни, гръдни, медиастинални нарушения</p> <p>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</p> <p>Вродени, фамилни и генетични нарушения</p>	<p>Тежка неутропения и панцитопения</p> <p>Тежка форма на хипертриглицеридемия, понякога с панкреатит</p> <p>Емболизъм (пулмонарен).</p> <p>Кожен лупус еритематозус</p> <p>Кожна порфирия (<i>porphyria cutanea tarda</i>)</p>

4.9 Предозиране

Теоретично, може да се очаква, че при предозиране ще се засилят гореспоменатите антиестрогенни нежелани реакции.

При животни високи дози тамоксифен (100-200 пъти над препоръчаните дневни дози) са довели до естрогенни прояви. Няма данни за остро предозиране при хора.

Има съобщения в литературата, че тамоксифен приеман над обичайната доза е възможно да доведе до увеличаване на QT интервала на ЕКГ.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиестрогени
ATC code: L02B A01

Тамоксифен е активен нестероиден антагонист на естроген. Той притежава частични или пълни агонистични свойства в зависимост от прицелната тъкан и животински вид. При хора ефектът му е предимно антиестрогенен.

Тамоксифен притежава антиестрогенна активност при хора, свързвайки се със стероид-блокиращия домейн на естрогенния рецептор и блокирайки действието на естрадиол.



Тамоксифен е лекарство на базата на трифенилетилен, което показва сложен спектър от фармакологични ефекти на антагонист и подобие на агонист на естрогена в различните тъкани. При пациентките с рак на гърдата на туморно ниво тамоксифен действа предимно като антиестроген като предотвратява свързването на естрогена с естрогеновите рецептори. В клинични условия е намерено, че приложението на тамоксифен води до намаляване на общия холестерол в кръвта и на липопротеините с ниска плътност от порядъка на 10-20% при жени в постменопауза. Освен това има съобщения, че тамоксифен поддържа минералната плътност на костите при жени в постменопауза.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение тамоксифен се абсорбира веднага и максимални плазмени концентрации се достигат след 4 до 7 часа, а равновесни концентрации след 4 до 6 седмици. При мъже-доброволци прием на единична доза тамоксифен, под формата на разтвор показва максимална плазмена концентрация на тамоксифен 42 µg/l, а на метаболита N-деметил тамоксифен – 12 µg/l. Елиминационният полуживот на тамоксифен и метаболита му е около четири дни и съответно девет дни. Съотношението N-деметил спрямо тамоксифен се увеличава от 20% след първата доза до 200% при равновесно състояние, което вероятно се дължи на по-дълъг елиминационен полуживот на метаболита. След прилагане на 20 mg тамоксифен два пъти дневно се отчитат равновесни концентрации на тамоксифен 310 µg/l (164 – 494) и на метаболита 481 µg/l (300 – 851).

След прилагане на тамоксифен в дозировка 40 mg/дневно, взетите проби при биопсия на туморите показват концентрация на тамоксифен и N-деметил тамоксифен както следва: тамоксифен 5,4 до 117 (средно 25,1) ng/mg протеин; и N-деметил тамоксифен 7,8 до 210 (средно 52) ng/mg протеин. Плазмените концентрации са 27 до 520 (средно 300) ng/ml и 210 до 761 (средно 462) g/ml.

Тамоксифен е свързан с плазмените протеини повече от 99%.

Тамоксифен претърпява екстензивен метаболизъм в черния дроб с екскретиране в жлъчката, което е главния път на елиминиране при хора. Елиминирането на непроменения тамоксифен е в много малки количества, които не са клинично значими. Деметилирането до активния метаболит N-деметил тамоксифен е основния начин на метаболизиране при хора с последващо N-деметилиране до N-дедиметил метаболит. Елиминирането на тамоксифен протича в две фази, с начална фаза 7-14 часа при жени и крайна фаза ($t_{1/2}$) около 7 дни. Елиминационният полуживот на N-деметил метаболит е 14 дни.

Плазмените концентрации на тамоксифен ≥ 70 µg/l се свързват с клиничен отговор към лекарствения продукт.

Фармакокинетиката на тамоксифен и основните му метаболити не е изследвана при пациенти в напреднала възраст, пациенти с функционални чернодробни смущения, както и във взаимовръзка с храненето – преди и след хранене.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При плъхове, дози от 5, 20 и 35 mg/kg дневно, приемани в продължение на 2 години, предизвикват дозозависима поява на хепатоцелуларен карцином. В резултат на 6-месечни независими изследвания при плъхове се съобщава за поява на злокачествени чернодробни тумори. След 13-месечно проучване на ендокринните промени при незрели и зрели мишки са отчетени гранулозно клетъчни тумори на яйчниците и интерстициално клетъчни тумори на тестисите при третираните с тамоксифен мишки, но не и при контролите.

При модели, използвани за проучване на развитието на репродуктивния тракт на фетуса при гризачи, в дози 0,3 до 2,4 пъти по-големи от максималната препоръчана доза за хора, тамоксифен предизвиква промени в двата пола, подобни на тези, предизвикани от естрадиол и



диетилстилбестрол: вагинална аденоза, подобна на тази наблюдавана при млади жени, експонирани на диетилстилбестрол in utero с риск от 1 до 1000 от развитие на клетъчен аденокарцином във влагалището на шийката на матката.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат,
Микрокристална целулоза,
Царевично нишесте,
Колоиден силициев диоксид,
Магнезиев стеарат.

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

36 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на сухо, защитено от влага и светлина място.

6.5 Данни за опаковката

Полипропиленови банки с полиетиленова запушалка, съдържащи по 30 или 100 таблетки от 10 mg или 20mg.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не са приложени.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11, A-4866 Unterach
Австрия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тамоксифен Ебеве 10 mg: 20000162
Тамоксифен Ебеве 20 mg: 20000163

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Първо разрешаване: 05.06.2000
Подновяване на РУ: 29.12.2005



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2013

