

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

ТАМОХИФЕН ЕВЕВЕ

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 таблета содржи 10, 20, 30 или 40 mg тамоксифен.

За полната листа на ексципиенси видете секција 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети за орална администрација.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Карцином на дојки и карцином на ендометриум кај жени.

Како адјувантна терапија кај жени со карцином на дојки со позитивни аксиларни јазли и исто така за третман на метастатски карцином на дојки кај мажи и жени.

Жените кои се естроген-рецептор позитивни и постменопаузалните жени подобро реагираат кон тамоксифен. Тамоксифен може да се дава со хемотерапевтици и зрачна терапија.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Препорачаната дневна доза на тамоксифен е 20 mg дневно. Дозите од 30 и 40 mg на ден се користеле кај пациенти со напредната болест.

Посебни популациони групи

Не е потребно модифицирање на дозата кај постари особи или кај пациенти со бубрежна или хепатална дисфункција.

Не е утврден дозажен режим за деца.

Максималната дневна доза за тамоксифен е 40 mg. Објективен одговор најчесто е забележан во тек на 4 до 10 недели од терапијата, но може да требаат неколку месеци кај пациенти со метастази во коските.

Таблетите треба да се земаат со малку течност.

Таблетите може да се земаат еднаш или два пати на ден (ако е потребно повеќе од 1 таблета на ден).

Времетраењето на третманот зависи од тежината на болеста, најчесто е потребен долготраен третман.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Пречувствителност кон активната материја или било кој од ексципиенсите.

Тешка тромбоцитопенија, леукопенија или хиперкалцемија.

Бременост.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Тамоксифен треба да се користи со особено внимание кај пациенти со хепатално или бубрежно заболување, дијабетес мелитус, тромбоемболиски заболувања во медицинската историја, визуелни пореметувања.



Пријавена е зголемена инциденца на ендометријални промени, вклучувајќи хиперплазија, полипи, карцином и сарком на утерусот (најчесто малигни Muller-ови мешани тумори) при третман со тамоксифен. Инциденцата и образецот на ова зголемување на инциденцата сугерираат дека постоечкиот механизам е поврзан со естрогените можности на тамоксифен.

Пред отпочнувањето на третманот, било кој пациент кој прима или претходно примал тамоксифен треба да направи гинеколошки и интерни прегледи на најмалку 6-месечни интервали, и дека вообичаените симптоми како што се абнормално вагинално крварење, менструални неправилности, вагинални празнење и пелвична болка или притисок треба веднаш да се испитаат.

Жените кои земаат тамоксифен за профилакса на карцином на дојки треба внимателно да се мониторираат за ендометријална хиперплазија. Ако се развие атипична хиперплазија, тамоксифен треба да се прекине додека состојбата не се санира и треба да се има во предвид хистеректомија пред повторно да се започне терапија со тамоксифен.

Во клиничките студии, по третман на пациенти со тамоксифен за карцином на дојки, пријавен е голем број на секундарни примарни тумори, кои се јавуваат на местата што се на другата страна од ендометриумот и на другата дојка. Не е пронајдена причинска поврзаност и клиничкото значење на овие набљудувања останува нејасно.

Опишано е визуелно пореметување со намален визус, опациетет на корнеата, катаракта и ретинопатија. Поради тоа, офталмолошките егзаминации се препорачуваат пред и периодично во тек на третманот и ако се појават визуелни пореметувања (намалување на очното поле). Егзаминациите можат да детектираат рани корнеални или ретинални лезии кои можат да бидат реверзибилни по прекин на третманот.

Во случај на преогзистирачко хепатално заболување, хепаталниот статус треба внимателно да се мониторира. Бројот на крвни елементи (особено тромбоцитите), хепаталните- и бубрежните функции, серумските калциум и шеќер треба да се мониторираат периодично. Се препорачуваат понатамошни периодични контроли (Ренген на долгите коски и белите дробови, ултразвук на хепарот) за откривање на можните метастази што е можно побргу.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ

Кога се дава истовремен третман со хормонски лекови кои содржат естрогени, можно е намалување на ефектот на обата лека.

Истовремена употреба на тамоксифен со антикоагуланти од типот на кумарин може да резултира со зголемување на антикоагулантниот ефект (забележително пролонгирање на протромбинското време).

Истовремена употреба на тамоксифен со инхибитори на тромбоцитната агрегација може да ја зголеми тенденцијата кон крварење во тек на можната тромбоцитопенична фаза.

Се препорачува внимателно мониторирање на коагулациониот фактор.

Почесто се пријавени тромбоемболични настани кога тамоксифен се дава во комбинација со цитотоксични лекови.

Истовремена терапија со бромокриптин ги покачува серумските нивоа на тамоксифен и неговиот метаболит N-demethyl тамоксифен.

Влијанието на храната врз апсорпцијата на тамоксифен не е утврдено. Поради тоа, многу малку е веројатно дека ќе влијае врз фармакокинетските параметри во steady-state.

4.6 БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Тамоксифен е контраиндициран во тек на бременоста (види секција 4.3). Има мал број на пријави на спонтани абортуси, родилни дефекти и фетална смрт откако жените земале тамоксифен иако не е утврдена причинска поврзаност.

Пред отпочнување на третманот треба да се исклучи бременост. Треба да се применат контрацептивни мерки најмалку 3 месеци по завршувањето на терапијата. Контрацептивни апчиња не смеат да се користат поради можните интеракции (види секција 4.5). Пред отпочнување на терапијата се препорачува детето да се одбие од мајчино млеко.



Не е познато дали тамоксифен се излучува во мајчиното млеко. Доењето не се препорачува во тек на терапијата со тамоксифен.

4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА

Тамоксифен Ебеве нема влијание врз способноста за управување и ракување со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Фреквенциите се:

многу чести ($\geq 1/10$);

чести ($\geq 1/100$ на $< 1/10$);

не толку чести ($\geq 1/1,000$ на $< 1/100$);

ретки ($\geq 1/10,000$ на $< 1/1,000$);

многу ретки ($< 1/10,000$);

непознато (не може да се процени од достапните податоци).

Инфекции и инфестации

Ретки

Булозен пемфигус

Бенигни неоплазми, малигни и неспецифицирани (вклучувајќи цисти и полипи)

Не толку чести

Мал број на пациенти со метастази во коските развиле хиперкалцемија на почетокот на терапијата. Можно е иницијално зголемување на болката во коските и туморот и зголемен еритем околу кожните лезии, што може да биде индикатор за одговорот кон третманот.

Тамоксифен е придружен со зголемен ризик од развој на пролиферативни ендометријални промени, како што се развој на полипи и ендометријален карцином. Ризикот од ендометријален карцином се зголемува со времетраењето на терапијата и е проценето дека е 2 до 3-пати поголем кај пациентите третирани со тамоксифен отколку кај нетретираниите жени.

Исто така е пријавена зголемена инциденца на сарком на утерусот (најчесто малигниот Muller мечан тумор) при терапија со тамоксифен. Клиничката корист кај жените со карцином на дојки го надминува секој зголемен ризик од ендометријална неоплазма.

Крв и пореметување на лимфниот систем

Ретки

Транзиторни леукопенија, тромбоцитопенија (број на тромбоцити најчесто помеѓу 80 000 и 90 000 /mm³).

Многу ретки

Неутропенија, панцитопенија

Пореметување на имуниот систем

Ретки

Хиперсензитивни реакции, ангиоедем

Пореметување во метаболизмот и нутрицијата

Многу чести

Задршка на течност

Ретки

Анорексија

Многу ретки

Хипертриглицеридемија, хиперкалцемија кај пациенти со метастази на коските

Психијатриски пореметувања

Ретки

Депресија, кај мажите губиток на либидо



Пореметување на нервниот систем

Не толку чести

Главоболка

Ретки

Пореметување во чувството за вкус, конвулзии на нозете

Пореметување во видот

Не толку чести

Намален визус, корнеален опациетет, катаракта; ретинопатија: најверојатно овие ефекти зависат од дозата и времетраењето на третманот и можат да покажат подобрување еднаш штом тамоксифен се прекине.

Васкуларни пореметувања

Многу чести

напливи на топлина

Не толку чести

Тромбоза. Истовремена администрација на тамоксифен и цитотоксични лекови може да го зголеми ризикот од тромбоемболиски настани.

Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања

Многу ретки

Емболија (белодробна)

Гастроинтестинални пореметувања

Многу чести

Гадење, повраќање

Ретки

Опстипација, дијареја, панкреатитис

Хепатобилијарни пореметувања

Ретки

Замастен хепар, холестаза, хепатитис

Кожа и пореметување во субкутаните ткива

Не толку чести

Кожен исип, алопеција

Ретки

Интензивиран раст на коса, кожни исипи, еритема мултиформе, Steven-Johnson-ов синдром

Репродуктивен систем и пореметување во дојките

Многу чести

Абнормално вагинално крварење, менструални неправилности, вагинално празнење

Не толку чести

Кај пре-менопаузални жени кои примаат тамоксифен е забележано реверзибилно отекување на оваријалните цисти.

Ретки

Пруритус вулве, кај мажите импотенција

Менструацијата може да е супримирана кај пременопаузални жени.

Тамоксифен е придружен со зголемен ризик од развој на пролиферативни ендометријални промени, како што се развива ендометријалната хиперплазија и ендометриозата.

Општи пореметувања и состојби на местото на администрација

Не толку чести

Замор.



Испитувања

Ретки

Тешки хепатални абнормалности

Ефект врз серумскиот липиден профил, зголемување на хепаталните ензими.

Најголемиот број од овие несакани дејства е реверзибилен и често може да се третира со намалување на дозата.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Кај животните високи дози на тамоксифен може да продуцира естрогени ефекти. Акутно предозирање не е пријавено кај луѓето.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: Анти-естрогени. АТС код: L02B A01.

Тамоксифен е јак не-стероиден антагонист на естрогените. Тој исто така манифестира делумни или целосни агонистички својства во зависност од целниот орган и специесот кој е испитуван. Кај луѓето ефектот е предоминантно антиестроген.

Тамоксифен манифестира антиестрогена активност кај луѓето преку врзување за стероидите, со тоа блокирајќи го естрогениот рецептор и блокирајќи го дејството на естрадиолот.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Тамоксифен бргу се апсорбира по орална администрација со максимални плазматски концентрации кои се јавуваат по 4-7 часа и steady-state нивоа кои се постигнуваат за 4 до 6 недели. Кај машки доброволци поединечна доза тамоксифен дадена како раствор резултира со максимални плазматски концентрации на тамоксифен од 42 микрограми/литар и метаболит, N-demethyl тамоксифен 12 микрограми/литар. Полуживотот на лекот и метаболитот биле околу 4 и 9 дена. Односот на метаболитот со тамоксифен се зголемува од 20% по првата доза до околу 200% во состојба на steady-state, најверојатно поради подолгиот полуживот на елиминација на метаболитот. По администрација на тамоксифен 20 mg b.i.d. средните нивоа во состојба на steady-state биле 340 микрограми/литар и на метаболитот 481 микрограми/литар.

По администрација на тамоксифен 40 mg/ден, примероците од туморите содржеле концентрации на тамоксифен и N-demethyl тамоксифен: тамоксифен 5,4 до 117 ng/mg протеини; а метаболитот 7,8 до 210 ng/mg протеини. Плазматските концентрации биле 27 до 520 ng/ml и 210 до 761 ng/ml. Тамоксифен е повеќе од 99% врзан за плазматските протеини.

Тамоксифен подлежи на екстензивен хепатален метаболизам со билијарна екскреција која е главниот начин на елиминација кај луѓето. Уринарната елиминација на непроменет лек е незначителна. Деметилација до активниот метаболит N-demethyl тамоксифен е главниот метаболички пат кај луѓето, со негова понатамошна деметилација до N-dedimethyl метаболит. Елиминацијата на тамоксифен е бифазна, со почетна фаза од околу 7 до 14 часа кај жените и терминална фаза од околу 7 дена. Елиминациониот полуживот на N-demethyl метаболитот е околу 14 дена.

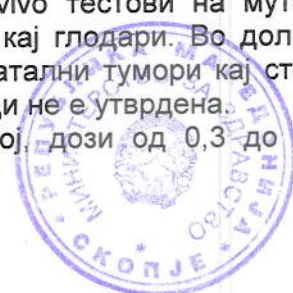
Плазматски нивоа на тамоксифен ≥ 70 микрограми/литар се придружени со клинички одговор.

Фармакокинетиката на тамоксифен и неговите главни метаболти не е испитувана кај постари, кај пациенти со хепатална дисфункција или на гладно и во присуство на храна.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Тамоксифен не бил мутаген во серија на in vitro и in vivo тестови на мутагеност. Тамоксифен бил генотоксичен кај некои од овие тестови кај глодари. Во долготрајни студии се пријавени гонадални тумори кај глувците и хепатални тумори кај стаорците кои примале тамоксифен. Клиничката важност на овие наоди не е утврдена.

Кај модели на глодари за фетален репродуктивен развој, дози од 0,3 до 2,4 над



максималните препорачани за луѓе тамоксифен предизвикал промени кај обата пола кои биле слични со тие предизвикани од естрадиол и диетилстилбистрол: вагинална аденоза слична на онаа најдена кај млади жени кои биле изложени in utero на диетилстилбистрол и имале 1 на 1000 ризик од развој на јасен аденокарцином на вагината или цервиксот.

Репродуктивните токсиколошки студии на стаорци, зајаци и мајмуни не покажале тератоген потенцијал.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

Лактоза
микрокристална целулоза
пченкарен скроб
колидален силициум диоксид
магнезиум стеарат

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Непознато.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се не чува над 25°C.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.4 ПАКУВАЊЕ

Полипропиленско шише со затворац.
Шишињата содржат 30 или 100 таблети.

6.5 НАЧИН НА ИЗДАВАЊЕ

Лекот се издава за употреба само на здравствен рецепт - (P)

6.6 НАЧИН НА ПРИПРЕМАЊЕ

Нема посебни препораки.

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ

EBEWE Pharma Ges. m.b.H. Nfg. KG
A-4866 Unterach
Austria

7.1 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Лек Скопје ДООЕЛ, Перо Наков б.б., Скопје, Р.Македонија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

15-453/10 од 20.04.2010 ; 15-454/10 од 20.04.2010

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

20.04.2010

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април, 2011 година.

