

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ТАМОХИФЕН ЕБЕВЕ / ТАМОКСИФЕН ЕБЕВЕ

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 таблета содржи 10 mg тамоксифен.

Експципиенси со познат ефект: 1 таблета содржи 70,80 mg лактоза монохидрат.

За комплетната листа на експципиенси видете дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

таблети

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Палиативен или адјувантен третман на канцер на дојки.

Тамоксифен Ебеве се користи кај жени на возраст над 18 години.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Почетната доза се прилагодува на општата состојба на пациентот. Вообичаената доза е 20 - 40 mg/ден како еднократна доза или поделена во две дневни дози. Најчесто, дозата од 20 mg/ден дава задоволителни резултати. Времетраењето на третманот зависи од тежината на болеста, но нормално се смета за перманентен третман или се продолжува до рекурентност на болеста.

Третманот со Тамоксифен Ебеве генерално претставува долготрајна терапија и треба да се спроведува од страна на доктор со искуство во онкологијата. Како адјувантна терапија во раните фази на карцином на дојка кој е хормон рецептор позитивен се препорачува третман во период од најмалку 5 години. Оптималниот период на третманот со тамоксифен се уште не е утврден.

Нема достапни податоци за дозирање кај пациенти со хепатална или ренална инсуфициенција.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на Тамоксифен Ебеве кај деца и адолесценти не е утврдена (видете дел 5.1 и 5.2)

Начин на употреба

За перорална употреба

Проголтајте ги таблетите цели со доволно течност, најдобро со оброк.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Пречувствителност кон активната материја или кон било кој од експципиенсите наведени во делот 6.1;
- Тешка тромбоцитопенија, леукопенија или хиперкалцемија;



- Бременост и доене

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 настани во медицинската историја, и заболувања на очите.

Пред отпочнувањето на третманот, кај пациентката треба да се направи детален интернистички и гинеколошки преглед.

Пациентките кои не се подложени на хистеректомија треба да бидат подложени на годишни контроли за ендометријални промени.

Кај пременопаузалните пациентки, можни се промени во циклусот се до комплетна супресија на менструацијата.

Зголемена инциденца на ендометријален карцином и сарком на утерусот (најчесто малигнен мешан Mullerian тумор) е регистрирана при третман со тамоксифен. Точниот механизам не е познат; меѓутоа, истиот може да биде поврзан со естроген-сличните ефекти на тамоксифен.

Пациентките со нерегуларни гинеколошки симптоми во текот на третманот со тамоксифен, особено вагинално крварење во текот и после терапијата, треба веднаш да бидат испитани од страна на специјалист.

Клиничките студии додатно покажуваат индивидуални случаи на секундарни малигни болести на органи, други од ендометриумот и контралатералната дојка по третман со тамоксифен. До сега, каузалната поврзаност со тамоксифен не е потврдена, поради што клиничкото значење на овие резултати не е јасно.

На почетокот на третманот со тамоксифен, пациентот треба да биде прегледан од офталмолог. Ако се јават промени во острината на видот во текот на третманот со Тамоксифен Ебеве, ургентно треба да се спроведе офталмолошки преглед, бидејќи некои промени кои се регистрирани во текот на раниот стадиум се повлекуваат по прекинувањето на терапијата.

Пред третманот со тамоксифен мора да се исклучи можната бременост кај жените во репродуктивен период, и тие треба да се информираат за значењето на контрацепцијата. Жените треба да се советуваат да ја спречат бременоста со користење на не-хормонски контрацептивни методи (таблетите за контрацепција не се соодветни, видете дел 4.5) за време на третманот со тамоксифен и 3 месеци после престанок со третманот.

Во литературата е покажано дека CYP2D6 слабите метаболизери имаат намалено плазма ниво на ендоксифен, еден од најважните активни метаболити на тамоксифен (видете дел 5.2).

Истовремена употреба на лекови кои го инхибираат CYP2D6 може да доведе до намалени концентрации на активниот метаболит ендоксифен. Затоа, јаките инхибитори на CYP2D6 (пр. пароксетин, флуоксетин, кинидин, цинакалцет или бупропион) секогаш кога е можно треба да се избегнуваат за време на третманот со тамоксифен (видете дел 4.5 и 5.2).

Во случај на постоечко хепатално заболување, хепаталниот статус треба внимателно да се мониторира. Бројот на крвни елементи (особено тромбоцитите), хепаталните и бубрежните функции, серумското ниво на калциум и шеќер треба да се мониторираат периодично. Дополнително се препорачуваат периодични контроли (рентген на коските и белите дробови, ултразвук на хепарот) за откривање на можните метастази што е можно побргу.

Кај одложената микрооперативна реконструкција на гради, тамоксифенот може да го зголеми ризикот од микроваскуларни компликации.



Педијатриска популација

Во неконтролирана студија кај 28 девојчиња на возраст 2-10 години со McCune Albright синдром (MAS), кои примале по 20 mg тамоксифен еднаш дневно во период од 12 месеци, просечниот волумен на утерусот се зголемил по 6 месеци од третманот и двојно на крајот на едногодишна студија. Иако ова откритие е во согласност со фармакодинамските својства на тамоксифен, причинско-последична поврзаност не е утврдена (види дел 5.1).

Овој лек содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на неподносливост на галактоза, Lapp-лактаза дефицит или глукозо-галактозен малапсорбционен синдром не треба да го примаат овој лек.

Употребата на тамоксифен може да доведе до позитивен резултат во допинг тестовите. Употребата на тамоксифен како допинг средство може да биде штетна за Вашето здравје.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ

Зголемен ризик од тромбоемболиски настани е регистриран при комбинирана употреба на тамоксифен и хемотерапија.

Да не се администрираат истовремено инхибитори на агрегацијата на тромбоцити со тамоксифен со цел да не се зголемува ризикот од крварење во текот на тромбоцитопенична фаза.

Кога тамоксифен се користи во комбинација со кумарински тим на антикоагуланси, како што е варфарин, може да се јави сигнификантно зголемување на антикоагулантниот ефект. Кај пациентите кои примаат антикоагуланси со тамоксифен треба внимателно да се мониторира коагулациониот статус, особено на почетокот на третманот.

Употребата на тамоксифен во комбинација со ароматаза инхибитор како супортивен третман е покажано дека не ја зголемува ефикасноста во споредба со монотерапија со тамоксифен.

Главниот метаболен пат на тамоксифен кај хуманата популација е деметилацијата катализирана од CYP3A4 ензимите. Во литературата има извештаи за фармакокинетски интеракции со рифампицин, лек кој врши индукција на CYP3A4, предизвикувајќи намалување на серумското ниво на тамоксифен. Клиничкото значење на ова намалување не е познато.

Во литературата има извештаи за фармакокинетски интеракции со CYP2D6 инхибитори, кои влијаат на намалување на плазматските нивоа на активниот метаболит на тамоксифен 4-HYDROXY-N-DESMETHYLTAMOXIFEN (ENDOXIFEN).

Во литературата има извештаи за фармакокинетските интеракции со CYP2D6 инхибиторите, кои покажуваат за 65-75% намалување на плазматското ниво на една од повеќето активни форми на активниот метаболит на тамоксифен (пр. ендоксибен). Намален ефект на тамоксифен е регистриран при конкомитантна употреба со некои SSRI антидепресиви (пр. пароксетин) во некои студии. Бидејќи не може да се исклучи намален ефект на тамоксифен, истовремената администрација со потентни CYP2D6 инхибитори (пр. пароксетин, флуоксетин, кинидин, цинакалцет или бупропион) треба да се избегнува секогаш кога е тоа можно (видете дел 4.4 и 5.2).

4.6 ФЕРТИЛИТЕТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Тамоксифен е контраиндициран кај бремени жени или жени кои дојат (видете дел 4.3 и 4.4).

Бременост

Регистрирани се индивидуални случаи за мртво родени, Спонтани абортуси или родилни дефекти кај жени кои земале тамоксифен иако не е утврдена причинска поврзаност. Бремени жени примале тамоксифен само во ретки случаи. Ваква изложеност на тамоксифен не е забележано да предизвика последователна вагинална аденоза или јасен-клеточен карцином на вагината или цервиксот кај жени изложени in-utero на тамоксифен.



Доење

Доза од 20 mg тамоксифен два пати на ден има ефект да ја инхибира лактацијата кај жените. Можноста за лактација не се враќа повторно доколку се прекине со терапија. Дополнително, не е познато дали тамоксифен се излачува во мајчиното млеко. Поради тоа, Тамоксифен Ебеве е контраиндициран во текот на доењето. Ако третманот е неопходен во текот на доењето, доењето мора да се прекине.

Фертилитет

Кај пременопаузални жени, пред започнување на третманот треба да се исклучи бременост (видете дел 4.4). Во текот и три месеци по завршувањето на третманот, треба да се користи безбедна, не-хормонска контрацепција (видете дел 4.5).
За резултатите од претклиничките студии видете дел 5.3.

4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА

Малку е веројатно тамоксифен кај пациентите да ја оштети способноста за возење или ракување со машини. Меѓутоа, при употребата на тамоксифен забележана е појава на замор, затоа се советува претпазливост при возење или ракување со машини додека траат ваквите симптоми.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Несаканите дејства според честотата на појавување се класифицирани на следниот начин:
многу чести ($\geq 1/10$);
чести ($\geq 1/100$ на $< 1/10$);
помалку чести ($\geq 1/1,000$ $< 1/100$);
ретки ($\geq 1/10,000$ на $< 1/1,000$);
многу ретки ($< 1/10,000$);
непозната честота (не може да се процени од достапните податоци).

Неоплазми, бенигни, малигни и неспецифицирани (вклучувајќи цисти и полипи)

Чести: утерини фиброиди

Помалку често: ендометријален карцином

Ретко: утерин сарком (најчесто малигнен мешан Mullerian тумот).

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Чести: анемија

Помалку чести: тромбоцитопенија, леукопенија

Ретки: неутропенија, агранулоцитоза

Многу ретки: панцитопенија

Нарушувања на имуниот систем

Чести: хиперсензитивни нарушувања, вклучувајќи ангиоедем

Ендокрини нарушувања

Многу чести: наплив на топли бранови

Чести: хиперкалцемија

Метаболни и нутритивни нарушувања

Многу чести: задршка на течности

Чести: зголемени серумски триглицериди

Психијатриски нарушувања

Ретки: депресији

Нарушувања на нервниот систем

Чести: замаеност и главоболка, сензорни нарушувања (вклучувајќи парестезии и дисгезија).



Нарушувања на окото

Чести: ретинопатија, катаракта

Ретки: промени на корнеата, оптички невромиеелитис, оптичка невропатија.

Васкуларни нарушувања

Чести: исхемични цереброваскуларни и тромбоемболиски настани (вклучувајќи длабока венска тромбоза, микроваскуларна тромбоза и белодробен емболизам, видете дел 4.5)

Непозната честота: тромбофлебитис

Многу ретки: слепило

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Помалку чести: интерстицијален пневмонитис

Гастроинтестинални нарушувања

Многу чести: мачнина

Чести: повраќање, дијареја, опстипација

Помалку чести: панкреатитис

Ретки: нарушен вкус, губиток на апетитот.

Хепатобилијарни нарушувања

Чести: промени во хепаталните ензими, стеатоза

Помалку чести: цироза на црниот дроб

Ретки: холестаза, хепатитис, хепатална инсуфициенција, хепатоцелуларни промени, агранулоцитоза со некроза на хепаталните клетки.

Нарушувања на кожата и субкутаните ткива

Многу чести: кожни исипи

Чести: алопеција, зголемување на постоечките или појава на нови кожни лезии

Ретки: хипертрихоза, мултиформен еритем, Stevens-Johnson-ов синдром, булозен пемфигуид, дермален васкулитис, ангиоедем.

Многу ретки: дермален лупус еритематозус.

Нарушувања на мускулоскелетниот систем и сврзното ткиво

Чести: грчеви во нозете, мијалгија.

Репродуктивен систем и нарушувања на дојка

Многу чести: промени во циклусот, вагинално крварење, вагинално празнење

Чести: pruritus vulvae, ендометријални промени (вклучувајќи хиперплазија и полипи)

Помалку чести: ендометријален канцер

Ретки: оваријални цисти, ендометриоза, вагинални полипи.

Конгенитални, фамилијарни и генетски нарушувања

Многу ретки: porphyria cutanea tarda.

Општи нарушувања и состојби на местото на администрација

Многу чести: замор

Ретки: влошување на туморските маркери.

Повреди, труења и процедурални компликации

Многу ретки: радијациона recall реакција.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства на лековите после нивното ставање во промет е важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на однос ризик/корист од употребата на лекот. Здравствените работници треба да ги пријавуваат сите суспектни несакани дејства преку Националниот систем за фармаковигиланца и до Агенцијата за лекови и медицински



средства на Р. Македонија (електронски или преку соодветен формулар за пријавување на несакани дејства на лекови).

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

На теоретска основа, со предозирање се очекува подобрување на анти-естрогените несакани ефекти споменати погоре. Набљудувањата на животни покажуваат дека екстремно предозирање (100-200 пати повеќе од препорачаната дневна доза) може да произведе естрогени ефекти.

Според извештаи во литературата, тамоксифенот даден во неколку пати поголема доза од стандардната може да биде поврзан со пролонгирање на QT интервалот на ЕКГ. Не постои специфичен антидот за предозирање. Третманот мора да биде симптоматски, со општи мерки.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски својства

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

Тамоксифен е нестероиден лек на база на трифенилетилен, кој манифестира комплексен спектар на фармаколошки ефекти слични на естроген антагонист и естроген агонист во разни ткива. Кај пациентите со канцер на дојка, во туморската регија, тамоксифен делува примарно како антиестроген, превенирајќи врзување на естрогените за естрогениот рецептор. Ова резултира со намалување на клеточната делба во естроген-сензитивните ткива.

Во некои студии кај пациенти со канцер на дојка е покажано дека тамоксифен доведува до намалување на нивото на вкупен холестерол и липопротеини со мала густина во крвта кај постменопаузалните жени за 10-20% поради неговите анти-естрогени ефекти. Освен тоа, регистрирани се и позитивни ефекти на конзервацијата на коскената густина кај овие жени. Меѓутоа, може да се јави и несакана клеточна пролиферација во ендометриумот кај постменопаузалните жени (видете дел 4.8).

Неконтролирано испитување било спроведено ка хетерогена група од 28 девојчиња на возраст од 2 до 8 години со McCune Albright Syndrome (MAS), кои примале 20 mg еднаш на ден во времетраење до една година. Од пациентите кои пријавиле вагинално крварење во текот на прес-студискиот период, 62% (13 од 21 пациент) немале крварење во тек на 6-месечен период, а 33% (7 од 21 пациенти) немале вагинално крварење во текот на целото времетраење на испитувањето. Просечниот волумен на утерусот се зголемил во рамките на 6 месечниот третман и се дуплирал на крајот од едно годишната студија. Иако овие наоди се во согласност со фармакодинамските карактеристики на тамоксифен, каузалната поврзаност не била утврдена (видете дел 4.4).

Нема долготрајни податоци за безбедноста кај деца и адолесценти.

Не се спроведени студии за долготрајните ефекти на тамоксифен на растот, пубертетот и општиот развој.

Статусот на CYP2D6 полиморфизам може да биде асоциран со варијабилност во клиничкиот одговор на тамоксифен. Спориот метаболен статус може да биде асоциран со намалување на клиничкиот одговор.

Последиците од овие наоди за третман на CYP2D6 спори метаболизери не е целосно разјаснет (видете дел 4.4, 4.5 и 5.2).

CYP2D6 генотип

Достапните клинички податоци сугерираат дека пациентите, кои се хомозиготи за нефункционални CYP2D6 алели, може да имаат намален ефект на тамоксифен во третманот на канцер на дојка.



Достапните студии главно се спроведени кај пост-менопаузални жени (видете дел 4.4 и дел 5.2).

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорбција

По орална администрација на тамоксифен, максималните плазматски концентрации се постигнуваат по 4-7 часа.

Steady-state концентрациите (околу 300 ng/ml) се постигнуваат после 4 недели третман со дневна доза од 40 mg. Нема корелација помеѓу плазматските нивоа и клиничкиот одговор.

Дистрибуција

Тамоксифен во висок процент се врзува за серумските албумини (>99%).

Биотрансформација

Тамоксифен предоминантно се метаболизира до N-desmethyltamoxifen преку CYP3A4. Тој со метаболизам преку CYP2D6 се метаболизира во друг активен метаболит, 4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen (endoxifen).

Метаболизмот се остварува преку хидроксилација и деметилација која го вклучува цитохром P450 системот, како и по пат на коњугација. Метаболизмот е екстензивен. N-desmethyltamoxifen предоминантно се добива преку CYP3A4, додека 4-hydroxytamoxifen предоминантно се добива преку CYP2D6 (а во мал степен и преку CYP2C9 и CYP3A4). N-desmethyltamoxifen и endoxifen имаат иста биолошка активност како и тамоксифен.

Кај пациенти кај кои недостасува ензимот CYP2D6, концентрациите на endoxifen се приближно за 75% пониски отколку кај пациентите со нормална CYP2D6 активност. Администрацијата на јаки CYP2D6 инхибитори го намалува циркулирачкото ниво на endoxifen до сличен опсег.

Елиминација

Екскрецијата се остварува примарно како метаболити преку фецесот. За тамоксифен е пресметан терминален полуживот од приближно 7 дена, додека за N-desmethyltamoxifen, главниот циркулаторен метаболит, изнесува приближно 14 дена.

Фармакокинетика кај специјални популации

Фармакокинетиката на тамоксифен кај хепатална и ренална инсуфициенција не е испитувана. Во клиничките студии спроведени кај девојчиња на возраст од 2 до 10 години McCune Albright Syndrome (MAS) кои примале тамоксифен во доза од 20 mg на ден во времетраење до 12 месеци, е регистрирано возраст-зависно намалување на клиренсот и зголемување на експозицијата (AUC), (со вредности до 50% повисоки кај помладите пациенти) во споредба со возрасните.

5.3 Претклинички податоци за сигурноста на лекот

Хронична токсичност

Спроведени се хроничните токсиколошки испитувања кај стаорци, глвци, кучиња и мarmoети во времетраење до 15 месеци. Различни специеси манифестирале хистопатолошки промени, посебно во гениталиите, кои може да се објаснат со фармаколошките карактеристики на тамоксифен и генерално биле од реверзибилен карактер.

Канцерогеност

Долготрајните студии кај глвци покажуваат појава на герм клеточни тумори и тумори на црниот дроб. Клиничкото значење на овие наоди се уште не е потврдено.

Репродуктивна токсичност

Студиите кај глодари покажуваат дека тамоксифен влијае на развојот на репродуктивните органи на ембрионот слично како и естрадиолот, етинил естрадиол, кломифен и диетилстибестрол (DES).



Клиничкото значење на овие промени не е познато. Некои од нив, особено вагиналната аденоза, се компарабилни со оние кај младите жени чии мајки примале DES во текот на бременоста и се асоцирани со можен ризик од 1 : 1000 за развој на диференциран целуларен вагинален или цервикален карцином.

Тератогеност

Репродуктивните токсиколошки студии кај стаорци, зајаци и примати не покажале тератоген потенцијал на тамоксифен.

Генотоксичност

Испитувањата во разни in vitro и in vivo системи потврдуваат дека тамоксифен поседува генотоксичен потенцијал по хепаталната активација.

Мутагеност

За тамоксифен е покажано дека не поседува мутаген потенцијал во повеќе in vitro и in vivo тестови на мутагеност.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

Лактоза
микрокристална целулоза
пченкарен скроб
колоидна анхидридна силика
магнезиум стеарат

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Непознато.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

3 години

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Нема посебни упатства за чување.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 ПАКУВАЊЕ

Кутија со 30 таблети, во блистер пакување.

7.0 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Лек Скопје ДООЕЛ, Перо Наков бр.33, Скопје, Р.Македонија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

15-9539/14

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

20.04.2010 -08.05.2015

10.0 ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април, 2017 година

