

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tamoxifen Ebewe 10 mg tablety
Tamoxifen Ebewe 20 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 15,2 mg tamoxifen-citrátu, což odpovídá 10 mg tamoxifenu, nebo 30,4 mg tamoxifen-citrátu, což odpovídá 20 mg tamoxifenu.

Pomocné látky se známým účinkem: laktóza 67,3 mg (Tamoxifen Ebewe 10 mg tablety) a 134,5 mg (Tamoxifen Ebewe 20 mg tablety).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Tamoxifen Ebewe 10 mg tablety: téměř bílé, kulaté, ploché tablety se zkosenými hranami a se čtvrticím křížem na jedné straně.

Tamoxifen Ebewe 20 mg tablety: téměř bílé, kulaté, ploché tablety se zkosenými hranami a s půlicí rýhou na jedné straně.

Čtvrticí kříž nebo půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom prsu.

Jako adjuvantní léčba u žen s karcinomem prsu a nálezem metastáz v axilárních uzlinách a také jako léčba metastazujícího karcinomu prsu u mužů a žen. Ženy, které mají pozitivní nález estrogenových receptorů, a ženy po menopauze budou s mnohem větší pravděpodobností odpovídat na léčbu tamoxifenem. Tamoxifen může být podáván s jinými cytostatiky a při ozařování.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená denní dávka tamoxifenu činí 20 mg. Denní dávky 30 mg nebo 40 mg se používají u pacientů s pokročilým onemocněním.

Maximální denní dávka tamoxifenu je 40 mg. Objektivní odezvu na léčbu lze obvykle pozorovat za 4 až 10 týdnů léčby, ale u pacientů s metastázami v kostech může trvat až několik měsíců.

Tablety se mají zapít tekutinou.

Jestliže je nezbytné užívat více než jednu tabletu tamoxifenu denně, potom je možné brát tablety jednou nebo dvakrát denně.

Délka trvání léčby je závislá na stupni závažnosti onemocnění, obvykle se jedná o dlouhodobou léčbu, která se ukončuje teprve tehdy, když dojde k relapsu.

Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce jater a ledvin

U starších pacientů nebo u pacientů s ledvinnou nebo jaterní dysfunkcí není zapotřebí dávkování upravovat.

Pediatrická populace

Použití tamoxifenu u dětí se nedoporučuje vzhledem k tomu, že jeho bezpečnost a účinnost nebyla stanovena (viz bod 5.1).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Tamoxifen nesmí být podáván v těhotenství.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby tamoxifenem se musí provést celkové vyšetření, u žen zvláště gynekologické, a musí být vyloučeno těhotenství.

U některých žen před menopauzou užívajících tamoxifen k léčbě karcinomu prsu dochází k potlačení menstruace. Ve spojitosti s léčbou tamoxifenem byl hlášen zvýšený výskyt karcinomu endometria a děložního sarkomu (většinou maligní smíšené Müllerovy nádory). Mechanismus vzniku není znám, ale může souviset s estrogenními účinky tamoxifenu. Všechny pacientky, které užívají nebo dříve užívaly tamoxifen, a které zaznamenají abnormální gynekologické symptomy, zejména vaginální krvácení, mají neprodleně podstoupit vyšetření.

Během klinických studií, zaměřených na léčbu karcinomu prsu tamoxifenem, byl hlášen výskyt určitého počtu duplicitních nádorů v jiných lokalizacích než v endometriu a přilehlém prsu. Příčinná souvislost nebyla prokázána a klinický význam těchto pozorování je nejasný.

Studie u premenopauzálních žen léčených tamoxifenem kvůli snížení rizika rakoviny prsu nebo při léčbě rakoviny prsu prokázaly pokles hustoty kostních minerálů. Premenopauzální ženy užívající přípravek Tamoxifen Ebewe mají být poučeny o opatřeních k udržení zdraví kostí v souladu s místními klinickými doporučeními.

Při zahájení terapie tamoxifenem má pacient podstoupit oftalmologické vyšetření. Pokud během léčby tamoxifenem dojde ke zrakovým změnám (katarakta a retinopatie), je třeba urgentně provést oftalmologické vyšetření, neboť některé z těchto změn se mohou upravit po ukončení léčby, jsou-li rozpoznány v raném stádiu.

V případech závažné trombocytopenie, leukocytopenie či hyperkalcemie je zapotřebí individuální posouzení poměru rizika a přínosu a pečlivý lékařský dohled.

Je třeba pravidelně kontrolovat krevní obraz včetně trombocytů, jaterních funkčních testů, sérové hladiny kalcia a glykemie.

Z literatury je známo, že pomalí metabolizátoři CYP2D6 mají snížené plazmatické hladiny endoxifenu, jednoho z nejdůležitějších aktivních metabolitů tamoxifenu (viz bod 5.2).

Současné užívání přípravků, které inhibují CYP2D6, může vést ke snížení hladin aktivního metabolitu endoxifenu. Z tohoto důvodu je vhodné, pokud možno, se podávání silných inhibitorů CYP2D6 (paroxetin, fluoxetin, chinidin, cinakalcet, bupropion) v průběhu léčby tamoxifenem vyhnout (viz body 4.5 a 5.2).

V souvislosti s léčbou přípravkem Tamoxifen Ebewe byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), které mohou být život ohrožující nebo fatální. V době předepsání přípravku mají být pacienti upozorněni na příznaky a projevy a pečlivě sledováni z hlediska kožních reakcí. Pokud se objeví příznaky a projevy naznačující tyto reakce, přípravek Tamoxifen Ebewe je třeba okamžitě přestat užívat a zvážit alternativní léčbu (podle toho, co je vhodné). Pokud se při užívání přípravku Tamoxifen Ebewe u pacienta objeví závažná kožní reakce, jako je SJS nebo TEN, léčba přípravkem Tamoxifen Ebewe se již nesmí u tohoto pacienta znovu zahájit.

U pacientů s hereditárním angioedémem může tamoxifen vyvolat nebo zhoršit příznaky angioedému.

Přípravek Tamoxifen Ebewe v doporučené dávce může prodloužit QTc interval na elektrokardiogramu (EKG), zejména u pacientů s predispozicí k prodloužení QT intervalu, včetně pacientů se srdečními komorbiditami nebo u pacientů v současné době léčených jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodloužují QT interval (viz bod 4.5). U těchto pacientů se doporučuje monitorovat EKG a elektrolyty.

Tento přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při současné léčbě s léčivými přípravky obsahujícími estrogeny je možné snížení účinku obou léčivých přípravků (např. nespolehlivý účinek perorální antikoncepce).

Pokud je tamoxifen užíván v kombinaci s antikoagulancii kumarinového typu, může dojít k signifikantnímu zvýšení antikoagulačního účinku. Pokud se taková kombinace zahajuje, doporučuje se pečlivé sledování pacienta.

Současné užívání tamoxifenu s inhibitory agregace trombocytů může zvýšit sklon ke krvácení během možné trombocytopenické fáze. Doporučuje se pečlivé sledování stavu koagulace.

Při užívání tamoxifenu v kombinaci s cytotoxickými látkami existuje zvýšené riziko tromboembolických příhod (viz také bod 4.8).

Ukázalo se, že současná léčba bromokriptinem zvyšuje hodnoty tamoxifenu v séru a jeho aktivního metabolitu N-demethyl tamoxifenu.

Užívání tamoxifenu v kombinaci s inhibitorem aromatázy jako adjuvantní terapií neprokázalo zlepšení účinnosti v porovnání se samotným tamoxifenem.

Přípravek Tamoxifen Ebewe v doporučené dávce může prodloužit QTc interval na elektrokardiogramu (EKG) a současné užívání přípravku Tamoxifen Ebewe s jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodloužují QT interval, může prodloužení QT dále zvýraznit. Proto je v případě takové kombinace doporučena opatrnost a u těchto pacientů se doporučuje monitorovat EKG a elektrolyty (viz bod 4.4).

Známou hlavní cestou metabolismu tamoxifenu u člověka je demetylace katalyzovaná enzymy CYP3A4. V literatuře byly hlášeny farmakokinetické interakce s induktorem CYP3A4 rifampicinem, které vedly ke snížení plazmatických hladin tamoxifenu. Význam tohoto zjištění není znám.

Z literatury je známa farmakokinetická interakce s CYP2D6 inhibitory vykazující 65-75% pokles plazmatických hladin jednoho z neaktivnějších metabolitů, tj. endoxifenu. Vzhledem k tomu, že snížení účinnosti tamoxifenu není možné vyloučit, současnému podávání se silnými inhibitory CYP2D6 (paroxetin, fluoxetin, chinidin, cinakalcet, bupropion) má být, pokud možno zabráněno (viz body 4.4 a 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Tamoxifen se nesmí podávat v těhotenství. U žen užívajících tamoxifen bylo hlášeno několik případů spontánních potratů, vrozených vad a úmrtí plodu, příčinná souvislost s užíváním tamoxifenu však nebyla prokázána.

Kojení

Tamoxifen v dávce 20 mg dvakrát denně potlačil laktaci u žen. Tvorba mléka se neobnoví ani po ukončení terapie. Omezené údaje naznačují, že přípravek Tamoxifen Ebewe a jeho aktivní metabolity jsou vylučovány a postupně se hromadí v lidském mateřském mléce. Proto se tento přípravek nedoporučuje během kojení. Při rozhodování ohledně přerušení kojení či přerušení užívání přípravku Tamoxifen Ebewe je nutno vzít v úvahu význam přípravku pro matku.

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem ke genotoxickému potenciálu tamoxifenu (viz bod 5.3) musí ženy ve fertilním věku během užívání přípravku Tamoxifen Ebewe a ještě po dobu 9 měsíců po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci.

Ženy před menopauzou musí být před zahájením léčby pečlivě vyšetřeny, aby se vyloučilo těhotenství. Ženy musí být informovány o potenciálním riziku, které hrozí plodu, pokud otěhotní během užívání přípravku Tamoxifen Ebewe nebo v průběhu 9 měsíců po skončení léčby.

Mužům se doporučuje používat účinné antikoncepční metody a nepočít dítě během léčby přípravkem Tamoxifen Ebewe a 6 měsíců po jejím ukončení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při užívání tamoxifenu byly častěji pozorovány některé poruchy zraku a točení hlavy, doporučuje se pozornost při řízení a obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Četnost je definována dle následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: přechodná anemie

Méně časté: leukopenie, přechodná trombocytopenie

Vzácné: agranulocytóza, neutropenie
Velmi vzácné: závažná neutropenie, pancytopenie

Endokrinní poruchy

Časté: hyperkalcemie u pacientů s metastázami v kostech, zejména při zahájení terapie

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: retence tekutin

Časté: zvýšená hladina triglyceridů v séru

Velmi vzácné: závažná hypertriglyceridemie částečně s pankreatitidou

Poruchy nervového systému

Časté: točení hlavy, bolest hlavy

Poruchy oka

Časté: zrakové poruchy – které jsou pouze částečně reverzibilní – v důsledku katarakty, změn na rohovce a/nebo retinopatie (riziko katarakty se zvyšuje s délkou terapie tamoxifenem)

Vzácné: optická neuropatie, optická neuritida (u malého počtu případů došlo ke slepotě)

Cévní poruchy

Časté: ischemické cerebrovaskulární příhody, křeče v nohou, tromboembolické příhody včetně hluboké žilní trombózy a plicní embolie (zvýšené riziko tromboembolických příhod v kombinaci s cytotoxickými látkami)

Méně časté: cévní mozková příhoda

Srdeční poruchy

Není známo: prodloužení QT intervalu

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: intersticiální pneumonitida

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea

Časté: zvracení, průjem, zácpa

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: změny hladiny jaterních enzymů, steatóza jater

Méně časté: cirhóza

Velmi vzácné: cholestáza, hepatitida, ikterus, hepatální nekróza, hepatocelulární poškození, jaterní selhání. Některé případy závažnějších hepatálních poruch byly fatální.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi časté: kožní vyrážky (včetně vzácných případů erythema multiforme, Stevensova-Johnsonova syndromu či bulózního pemfigoidu)

Časté: alopecie, hypersenzitivní reakce včetně vzácných případů angioedému

Vzácné: kožní vaskulitida, toxická epidermální nekrolýza

Velmi vzácné: kožní lupus erythematosus

Není známo: exacerbace hereditárního angioedému

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: myalgie

Není známo: snížená hustota kostních minerálů (premenopauzální ženy)

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi časté: vaginální výtok, nepravidelnosti menstruačního cyklu až útlum menstruace u žen před menopauzou, vaginální krvácení

Časté: pruritus vulvae, zvětšení děložních fibromů, proliferační endometriální změny (endometriální neoplazie, hyperplazie a polypy a vzácně endometrióza)

Méně časté: karcinom endometria

Vzácné: cystické zvětšení ovarií, děložní sarkom (většinou maligní smíšené Müllerovy nádory), vaginální polypy

Vrozené, familiární a genetické vady

Velmi vzácné: porphyria cutanea tarda

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: návaly horka, které jsou částečně vyvolány antiestrogenním působením tamoxifenu

Vzácné: při zahájení terapie bolest kostí a bolest v oblasti postižené tkáně jako reakce na terapii tamoxifenem

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Předávkování by teoreticky vedlo k zesílení antiestrogenních nežádoucích účinků uvedených výše. Pozorování u zvířat ukazují, že extrémní předávkování (100 – 200násobek doporučené denní dávky) může vyvolat estrogenní účinky.

V literatuře existují publikované údaje popisující možnou souvislost mezi podáváním tamoxifenu v několikanásobku standardní dávky a prodloužením QT intervalu na EKG.

Neexistuje specifické antidotum pro případ předávkování a léčba musí být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, antiestrogeny

ATC skupina: L02BA01

Tamoxifen je syntetický nesteroidní antagonist estrogenu. Vykazuje také z části či plně agonistické vlastnosti, a to v závislosti na cílové tkáni a studovaném živočišném druhu. U člověka vykazuje převážně antiestrogenní účinky.

Polymorfismus CYP2D6 může být spojen s různou klinickou odpovědí na tamoxifen. Pomalí metabolizátoři mohou vykazovat sníženou odpověď na léčbu. Důsledky těchto nálezů pro léčbu CYP2D6 pomalých metabolizátorů nebyly ještě plně objasněny (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

CYP2D6 genotyp

Dostupné klinické údaje naznačují, že pacienti, kteří jsou homozygoty pro nefunkční alely CYP2D6, mohou vykazovat snížený účinek tamoxifenu na léčbu karcinomu prsu. Dostupné studie byly provedeny především s ženami v postmenopauze (viz body 4.4 a 5.2).

U člověka vykazuje tamoxifen antiestrogenní aktivitu vazbou na cytoplazmatický estrogenní receptor, čímž je blokován účinek estradiolu.

Děti: V nekontrolované studii u 28 dívek ve věku 2 – 10 let s McCune Albrightovým syndromem (MAS), které užívaly 20 mg jednou denně po dobu až 12 měsíců se po 6 měsících průměrná velikost dělohy zvýšila a na konci této jednorocní studie se zdvojnásobila. Ačkoli toto zjištění odpovídá farmakodynamickým vlastnostem tamoxifenu, příčinná souvislost nebyla stanovena (viz bod 5.1).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tamoxifen se snadno absorbuje po perorálním podání s vrcholovými koncentracemi v plazmě naměřenými po 4 až 7 hodinách a s ustáleným stavem hodnot dosažených v průběhu 4 až 6 týdnů. U dobrovolníků mužů jednotlivá dávka tamoxifenu podaná jako roztok měla za následek vrcholové koncentrace tamoxifenu v plazmě 42 µg/l a jeho metabolitu, N-demethyl tamoxifenu, 12 µg/l. Poločasy rozpadu léčivého přípravku a jeho metabolitu byly přibližně 4 a 9 dní. Zdá se, že poměr N-demethyl tamoxifenu k tamoxifenu se zvyšuje z 20 % po první dávce na přibližně 200 % v ustáleném stavu, možná vlivem delší eliminace během poločasu rozpadu metabolitu. Po podání 20 mg tamoxifenu byly hlášeny průměrné hladiny tamoxifenu v ustáleném stavu 310 µg/l (164-494) a jeho metabolitu 481 µg/l (300-851).

Po podání denní dávky tamoxifenu 40 mg obsahovaly bioptické vzorky nádoru následující koncentrace tamoxifenu a N-demethyl tamoxifenu: tamoxifen 5,4 až 117 (průměrně 25,1) ng/mg proteinu; a N-demethyl tamoxifenu 7,8 až 210 (průměrně 52) ng/mg proteinu. Plazmatické koncentrace činily 27 až 520 (průměrně 300) ng/ml a 210 až 761 (průměrně 462) ng/ml. Zdá se, že tamoxifen je více než z 99 % vázán na plazmatický protein.

Tamoxifen je z významné části metabolizován játry s následnou biliární exkrecí, která je hlavní cestou eliminace u člověka, eliminace močí nezměněného léčivého přípravku je zanedbatelná. Zdá se, že eliminace tamoxifenu je dvoufázová, s počáteční fází probíhající u pacientů kolem 7 až 14 hodin a s terminální fází ($t_{1/2}$) trvající kolem 7 dnů. Zdá se, že eliminační poločas rozpadu N-demethyl metabolitu je 14 dní.

Hladiny tamoxifenu v plazmě ≥ 70 µg/l měly souvislost s klinickou odpovědí.

Tamoxifen je metabolizován převážně pomocí CYP3A4 na N-demethyl tamoxifen, který je následně metabolizován pomocí CYP2D6 na jiný aktivní metabolit endoxifen. U pacientů s nízkou aktivitou enzymu CYP2D6 jsou koncentrace endoxifenu přibližně o 75 % nižší než u pacientů s normální aktivitou CYP2D6. Podávání silných inhibitorů CYP2D6 snižuje cirkulující hladiny endoxifenu v podobném rozsahu.

Nebyly provedeny studie farmakokinetiky tamoxifenu a jeho hlavních metabolitů u starších lidí, u pacientů s jaterní dysfunkcí nebo při hladovění.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Tamoxifen nevykázal mutagenní účinek ve studiích mutagenity provedených *in vitro* a *in vivo*. V některých studiích genotoxicity provedených *in vitro* a *in vivo* na hlodavcích měl tamoxifen genotoxické účinky. V dlouhodobých studiích byl zaznamenán výskyt tumorů gonád u myši a tumorů jater u potkanů. Klinická relevance těchto nálezů nebyla prokázána.

Na modelech vývoje reprodukčního ústrojí plodu potkanů, v dávkách 0,3 až 2,4krát převyšující maximální doporučenou dávku u lidí, způsobil tamoxifen změny u obou pohlaví, které byly podobné změnám způsobeným estradiolem a diethylstilbestrolem: vaginální adenózu podobnou té, která byla zjištěna u mladých žen vystavených vlivu diethylstilbestrolu *in utero*, a které měly riziko 1 k 1000, že se u nich vyvine karcinom z jasných buněk (clear cell adenokarcinom) vagíny nebo děložního hrdla.

Reprodukční toxikologické studie u potkanů, králíků a opic neprokázaly teratogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy, kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Obal: bílý PP kontejner, odklápěcí bílý PE uzávěr, krabička.

Velikost balení:

30, 40 nebo 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Tamoxifen Ebewe 10 mg tablety: 44/553/96-A/C

Tamoxifen Ebewe 20 mg tablety: 44/553/96-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 9. 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 11. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 4. 2026