

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тамоксифен софарма 10 mg таблетки
Tamoxifen Sopharma 10 mg tablets

ДОПОЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20040032
Разрешение №	BG/HM/Hp-55069
	25. 06. 2021
Проверен №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа активно вещество тамоксифенов цитрат (tamoxifen citrate), еквивалентен на 10 mg тамоксифен (tamoxifen).

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат, пшенично нишесте.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Кръгли, двойноизпъкнали таблетки с диаметър 8 mm, бели до почти бели на цвят, без мирис.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на карцином на млечната жлеза.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчаната дневна доза при дългосрочно лечение е 20 mg (2 таблетки) веднъж дневно или разделена на 2 приема (сутрин и вечер). При по-високи дози (30-40 mg) не се наблюдават допълнителни благоприятни ефекти по отношение на забавяне на рецидиви или повишена преживяемост.

Пациенти в напреднала възраст

Подобни схеми на дозиране са прилагани при пациенти в напреднала възраст като монотерапия.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на тамоксифен при деца поради недостатъчни данни относно ефикасността и безопасността.

Начин на приложение

Прилага се перорално.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тамоксифен не трябва да се прилага по време на бременност. Има малък брой съобщения за спонтанни аборти, вродени малформации и фетална смърт при жени, лекувани с тамоксифен, въпреки че причинно-следствената връзка не е била установена (вж. точка 4.6).
- В периода на кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



При жени в предменопауза, провеждащи лечение с тамоксифен, е възможно потискане на менструацията.

Преди започване на лечение с тамоксифен е необходим преглед от специалист за изключване на бременност.

Съобщава се за повишена честота на промени в ендометриума като хиперплазия, полипи, рак и маточен сарком (предимно смесени злокачествени Мюлерови тумори) във връзка с лечението с тамоксифен. Механизмът на възникването им не е известен, но може би е свързан с естрогеноподобните ефекти на тамоксифен. Пациентки, лекувани в миналото или в момента с тамоксифен, които съобщават за необичайно вагинално кървене, нарушения в менструалния цикъл, усещане за вагинална тежест, напрежение или болки в таза, трябва да бъдат внимателно изследвани.

Освен в ендометриума и другата гърда са наблюдавани вторични тумори, появяващи се на други места при пациенти, провеждали лечение с тамоксифен по повод карцином на гърдата. Не е установена причинно-следствена връзка и клиничното значение на тези наблюдения не е ясно.

По литературни данни пациенти с ниска активност на лекарствометаболизиращите чернодробни ензимни системи (CYP2D6) имат понижени плазмени нива на ендоксифен, един от основните активни метаболити на тамоксифен (вж. точка 5.2).

Едновременното приемане на продукти, които потискат CYP2D6, могат да доведат до понижаване на концентрациите на активния метаболит ендоксифен. По време на лечение с тамоксифен силните инхибитори на CYP2D6 (напр. пароксетин, флуоксетин, хинидин, цинакалцет или бупропион) трябва да се избягват, когато е възможно (вж. точки 4.5 и 5.2).

Венозен тромбоемболизъм

Рискът от венозен тромбоемболизъм се е повишил 2-3 пъти при здрави пациенти, лекувани с тамоксифен (вж. точка 4.8).

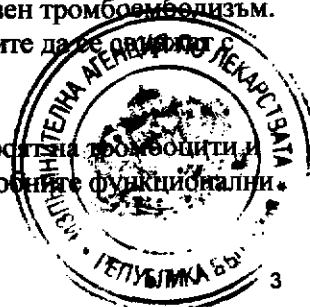
При предстоящо лечение с тамоксифен и съмнения за тромботичен риск пациентите трябва да бъдат тествани за тромбогенни фактори. При позитивни резултати е необходимо да бъдат консултирани във връзка с тромботичен риск. Решението за прилагане на тамоксифен при такива пациенти е необходимо да се съобрази с цялостния риск за пациента. При определени случаи едновременната употреба на тамоксифен с профилактична антикоагулантна терапия може да бъде оправдана (вж. точка 4.5).

Рискът от венозен тромбоемболизъм се повишава при тежка степен на затлъстяване, напредване на възрастта и всички други рискови фактори за венозен тромбоемболизъм. При пациенти с карцином на гърдата рискът е повишен и от съпътстващата химиотерапия (вж. точка 4.5). Продължителна антикоагулантна профилактика може да бъде оправдана за някои пациенти, които са с множество рискови фактори за венозен тромбоемболизъм.

Оперативни интервенции и обездвижване: лечението с тамоксифен трябва да бъде преустановено само ако рискът от тамоксифен-индуцирана тромбоза превишава риска от прекъсване на лечението. Необходимо е всички пациенти да получават адекватна терапия за профилактика на тромбоза, която да включва компресивни чорапи по време на болничния престой, ранно раздвижване и антикоагулантно лечение.

При възникване на венозен тромбоемболизъм лечението с тамоксифен трябва да се преустанови незабавно и да се започне подходящо анти тромботично лечение. Подновяването на терапията с тамоксифен може да започне след оценка на цялостния риск за пациента. В някои случаи е оправдано продължително лечение с тамоксифен и продължителна профилактика на венозен тромбоемболизъм. При наличие на симптоми на венозен тромбоемболизъм е необходимо пациентите да се видят лекуващия си лекар.

Необходимо е периодично да се проследява кръвната картина (по-специално броят на тромбоцитите и левкоцитите), съдържанието на калций в кръвта, периодичен контрол на чернодробните функционални тестове и на зрението.



Във връзка с лечението с тамоксифен се съобщава за тежки кожни нежелани реакции (SCAR), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход. При предписване пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да бъдат наблюдавани внимателно за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тези реакции, тамоксифен трябва незабавно да се прекрати и да се обмисли алтернативно лечение (според случая). Ако при употребата на тамоксифен пациентът развие сериозна реакция, като напр. SJS или TEN, лечението му с тамоксифен не трябва повече да се подновява.

При пациенти с наследствен ангиоедем тамоксифен може да предизвика или да обостри симптомите на ангиоедем.

Лекарственият продукт съдържа помощно вещество лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

В състава на лекарствения продукт е включено пшенично нишесте. Пшеничното нишесте може да съдържа само следи от глутен и се счита за безопасно при хора с цъолиакия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

- Едновременното приложение на тамоксифен и алопуринол може да причини увреждане на чернодробната функция.
- Едновременното приложение на тамоксифен с антикоагуланти от кумаринов тип може да предизвика засилване на антикоагулантното действие. Необходимо е да се контролира често протромбиновото време.
- Повишен риск от възникване на тромбоемболични инциденти съществува при прилагане на тамоксифен в комбинация с цитотоксични агенти (вж. точки 4.4 и 4.8).
- Едновременното приложение на тамоксифен с анастрозол като адювантна терапия не е показало подобряване на ефикасността в сравнение със самостоятелното приложение на тамоксифен.
- Тамоксифен се метаболизира от цитохром P450 3A4. При едновременно приложение на тамоксифен с индуктори на този ензим (като рифампицин) плазмените нива на тамоксифен се понижават.
- В литературата се съобщава за фармакокинетично взаимодействие на тамоксифен с инхибитори на CYP2D6, показващо 65-75% редуциране на плазмените нива на по-активните форми на продукта, т.е. ендоксифен. Съобщава се за намалена ефикасност на тамоксифен при едновременно приложение с някои антидепресанти от селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) (напр. пароксетин). Едновременната употреба на тамоксифен със силни CYP2D6 инхибитори (напр. пароксетин, флуоксетин, хинидин, цинакалцет или бупропион) трябва да се избягва, когато е възможно (вж. точки 4.4 и 5.2).

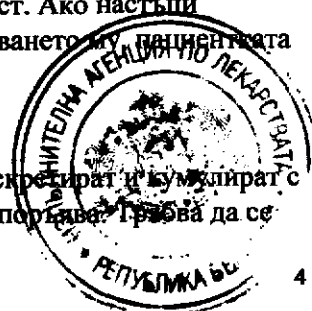
4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Тамоксифен не трябва да се прилага по време на бременност. Има съобщения за спонтанни аборти, вродени малформации и фетална смърт при жени, лекувани с тамоксифен. Пациентките трябва да бъдат съветвани да не забременяват, докато се лекуват с тамоксифен. Ако са във фертилна възраст, трябва да използват бариерни или други нехормонални методи за контрацепция. Преди започване на лечението трябва да се изключи бременност. Ако настъпи бременност по време на лечение с тамоксифен или до 2 месеца след прекратяването му, пациентката трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода.

Кърмене

Ограничени данни показват, че тамоксифен и активните му метаболити се екскретират и кумулират с времето в кърмата. Поради това употребата му по време на кърмене не се препоръчва. Трябва да се



вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови лечението с Тамоксифен Софарма, като трябва да се вземе предвид ползата от лечението за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за влияние на тамоксифен върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота и по система орган-клас. Честотата отговаря на: *много често* ($\geq 1/10$), *често* ($\geq 1/100$ и $<1/10$), *нечесто* ($\geq 1/1\ 000$ и $<1/100$), *редки* ($\geq 1/10\ 000$ и $<1/1\ 000$), *много редки* ($<1/10\ 000$), *с неизвестна честота* (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи

С неизвестна честота: агранулоцитоза.

Нарушения на нервната система

Чести: замаяност, главоболие.

Нарушения на очите

Нечести: катаракта, ретинопатия.

Редки: корнеални промени, оптична невропатия и неврит на очния нерв.

Съдови нарушения

Много често: горещи вълни.

Чести: исхемични мозъчно-съдови и тромбоемболични събития, включително тромбоза на дълбоките вени и белодробна емболия.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: интерстициален пневмонит.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: стомашно-чревно неразположение.

Редки: панкреатит.

Хепатобилиарни нарушения

Редки: чернодробна мастна дегенерация, холестаза, хепатит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: алоpecia, кожни обриви.

Редки: токсична епидермална некролиза.

Много редки: еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, булозен пемфигус.

С неизвестна честота: кожен васкулит, обостряне на наследствен ангиоедем.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: крампи на долните крайници.

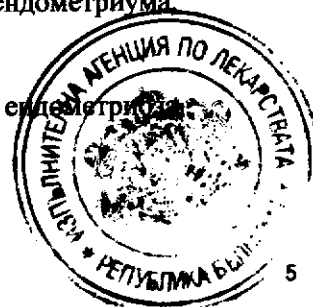
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести: вагинално кървене, вагинално течение, сърбеж на вулвата, промени в ендометриума, включително хиперплазия и полипи.

Нечести: маточни фибрози, рак на ендометриума.

Редки: маточен сарком (предимно смесени злокачествени Мюлерови тумори), ендометриоза, овариални кисти.

Общи нарушения



Чести: нарастване на тумора, задръжка на течности.

Нечести: реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем.

Изследвания

Нечести: тромбоцитопения, левкопения, неутропения, анемия, промени в чернодробните ензими, повишаване на серумните триглицериди.

Редки: хиперкалциемия (не включва туморно разрастване).

Нежеланите реакции на тамоксифен могат да се определят като реакции, дължащи се на фармакологичното действие на лекарствения продукт (горещи вълни, вагинално кървене, вагинално течение, сърбеж на вулвата и засилване проявите на тумора) или като по-обща нежелани реакции (стомашно-чревна непоносимост, главоболие, замаяване, задръжка на течности, косопад). Когато тези реакции са силно изразени, те могат да бъдат контролирани чрез понижаване на дозата, без да се губи контрол върху заболяването. Ако нежеланите реакции не отзвучат след тази мярка, може да се наложи прекратяване на лечението.

Възможно е пациентки с костни метастази да развият хиперкалциемия след започване на лечението.

При пациентки, употребяващи тамоксифен за лечение на карцином на гърдата е наблюдавана тромбоцитопения (обикновено до 80 000 – 90 000 на mm³).

Има съобщения за случаи на оптична невропатия и неврит на очния нерв, като при малък брой от случаите е възникнала слепота.

Има данни за повишена честота на исхемични мозъчно-съдови и тромбоемболични събития, включително тромбоза на дълбоките вени и белодробен емболизъм по време на лечение с тамоксифен (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5). Когато тамоксифен се използва в комбинация с цитотоксични агенти, съществува повишен риск от възникване на тромбоемболични инциденти.

Често се съобщава за мускулни крампи.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 28903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

При продължително приемане на тамоксифен в много високи дози (100-200 пъти превишаващи дневната доза) може да се наблюдават естрогенни ефекти, засягащи различни системи. Има съобщения, че тамоксифен, приеман над обичайната доза, може да доведе до удължаване на QT-интервала на ЕКГ.

Лечение

Няма специфичен антидот при предозиране. Лечението е симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиестрогени, АТС код: L02BA01



Тамоксифен е нестероиден антиестрогенен продукт, който конкурентно взаимодейства с естрогените на ниво рецептори в прицелните органи. Антиканцерогенната ефективност на продукта зависи от наличието на естрогенни рецептори в раковите клетки. Клинични изпитвания са показали известна полза при естроген-отрицателни тумори, което може да показва други механизми на действие. Действието на тамоксифен е цитостатично, а не цитолитично, поради което е необходимо продължително (2-5 години и повече) лечение на болните.

Прилагането на тамоксифен води до понижаване на общия холестерол в кръвта и липопротеините с ниска плътност. Има съобщения, че тамоксифен поддържа минералната плътност на костите при жени в постменопауза.

Полиморфизмът на CYP2D6 може да доведе до променливост в клиничния отговор към тамоксифен. При пациенти с ниска активност на CYP2D6 може да се наблюдава намаляване на терапевтичния отговор. Значението на тези наблюдения при лечение на пациенти с ниска активност на CYP2D6 не са напълно изяснени (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

Генотип CYP2D6

Клиничните данни показват, че при пациенти, които са хомозиготни носители на нефункционални CYP2D6 алели, ефектът на тамоксифен при лечение на рак на гърдата не може да бъде по-слаб. Изследвания са извършени предимно при жени след менопауза (вж. точки 4.4 и 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

След перорално приложение тамоксифен се резорбира бързо. Максимални плазмени концентрации се достигат след 4-7 часа. Равновесни концентрации (около 300 ng/ml) се достигат след 4-седмично лечение с доза 40 mg дневно.

Разпределение

Тамоксифен и метаболитите му се свързват с плазмените протеини до 98%.

Метаболизъм

Метаболизира се интензивно в черния дроб. Метаболитите имат сходен фармакологичен профил с изходното съединение и по този начин допринасят за терапевтичния ефект.

Тамоксифен се метаболизира главно чрез CYP3A4 до N-дезметил-тамоксифен, който допълнително се метаболизира от CYP2D6 до другия активен метаболит ендоксифен. Концентрациите на ендоксифен са приблизително със 75% по-ниски при пациенти с намалена активност на CYP2D6, отколкото при пациенти с нормална активност на ензима. Прилагането на силни CYP2D6 инхибитори намалява циркулаторните нива на ендоксифен в подобна степен.

Екскреция

Екскретира се предимно чрез жлъчката и в незначителна част с урината. Времето на полуживот на тамоксифен е приблизително 7 дни, на N-дезметилтамоксифен - 14 дни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност LD₅₀ на тамоксифен при перорално приложение върху плъхове е 1750 mg/kg т.т., а при мишки е 2050 mg/kg т.т. Установен е генотоксичен потенциал на тамоксифен при някои тестове за генотоксичност върху гризачи *in vivo* и *in vitro*. При продължително приложение се съобщава за тумори на гонадите при мишки и чернодробни тумори при плъхове, третирани с тамоксифен. Не е установена мутагенност при тестирането му със стандартни методи *in vivo* и *in vitro*.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат



пшенично нишесте
целулоза, микрокристална
мио-Инозитол
хипромелоза
магнезиен стеарат
силициев диоксид, колоиден безводен

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.
Да се съхранява под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

По 10 таблетки в блистер от твърдо, бяло, непрозрачно PVC/алуминиево фолио. По 3 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20040032

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

28.01.2004

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април, 2021.

