

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тамоксифен-Эбеве

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Таблетки 10 мг

1 таблетка содержит 15,2 мг тамоксифена цитрата, что эквивалентно 10 мг тамоксифена.

Таблетки 20 мг

1 таблетка содержит 30,4 мг тамоксифена цитрата, что эквивалентно 20 мг тамоксифена.

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки 10 мг

Круглые таблетки почти белого цвета с крестообразной разделительной бороздкой с одной стороны.

Таблетки 20 мг

Круглые таблетки почти белого цвета с разделительной бороздкой с одной стороны.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1. Показание к применению

Тамоксифен-Эбеве применяется у женщин в возрасте 18 лет и старше. Препарат применяется для паллиативной и адъювантной терапии рака молочной железы.

4.2. Дозы и способ применения

Режим дозирования обычно устанавливается индивидуально в зависимости от показаний. Суточная доза составляет 20-40 мг. В качестве стандартной дозы рекомендуется прием 20 мг тамоксифена внутрь ежедневно длительно. При появлении признаков прогрессирования заболевания прием препарата отменяют.

Таблетки следует принимать не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, в один прием утром или, разделяя необходимую дозу на два приема, утром и вечером.

Дети: в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности прием тамоксифена детьми не рекомендован (см. раздел 5.1).

4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу тамоксифену или любому другому компоненту препарата, указанному в разделе 6.1.
- Беременность и кормление грудью

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

В следующих случаях рекомендуют соблюдать осторожность и осуществлять контроль состояния пациента: заболевания печени и почек, сахарный диабет, тромбозмболические явления в анамнезе, нарушения со стороны глаз.

До начала применения препарата необходимо выполнить комплексное общее и гинекологическое обследование пациентки.

Во время лечения по причине возможного наличия изменений или очагов поражения в эндометрии показано выполнение гинекологического осмотра не реже чем каждые 6 месяцев.

У пациенток в пременопаузе, страдающих раком молочной железы, могут наблюдаться изменения менструального цикла, а также полное подавление менструации.

При применении тамоксифена сообщалось о повышенной частоте эндометриального рака и саркомы матки (в основном злокачественные мюллеровские смешанные опухоли). Хотя основной механизм их развития неизвестен, он может быть связан с эстрогенподобным эффектом тамоксифена. Всех пациенток, получающих или получавших ранее тамоксифен, с гинекологическими жалобами, особенно с влагалищными кровотечениями, необходимо немедленно обследовать.

В клинических исследованиях после лечения рака молочной железы тамоксифеном отмечалось образование первичных опухолей другой локализации – не в эндометрии или другой молочной железе. Причинная связь и клиническое значение данных наблюдений неясны.

До начала терапии тамоксифеном следует провести офтальмологическое обследование. Крайне важно провести офтальмологическое обследование при нарушениях зрения (катаракта и ретинопатия), возникающих во время лечения тамоксифеном, поскольку некоторые из них, при выявлении на ранней стадии, могут быть устранены при прекращении лечения.

В опубликованных в литературе единичных случаях, касающихся выраженной гипертриглицеридемии на фоне терапии тамоксифеном, у пациенток обычно присутствовали нарушения липидного обмена. В связи с этим можно считать оправданным контроль уровня триглицеридов в сыворотке крови.

Другие примечания

При тяжелой тромбоцитопении, лейкопении или гиперкальциемии требуется индивидуальная оценка риска и пользы и тщательный медицинский контроль.

До начала лечения женщины детородного возраста должны быть обследованы для исключения беременности. Таких женщин необходимо информировать о важности соблюдения контрацепции, а также о необходимости профилактики наступления беременности во время терапии тамоксифеном и в течение примерно трех месяцев после ее окончания путем применения негормональных

контрацептивных методов (противозачаточные таблетки непригодны для этой цели: см. раздел 4.5).

У пациенток с имеющимися нарушениями со стороны печени необходимо тщательно контролировать ее состояние. Необходимо регулярно проверять картину крови (особенно тромбоциты), функцию печени и почек, сывороточный уровень кальция и уровни глюкозы в крови. Кроме того, необходимо регулярно проводить обследования (рентгенологическое обследование легких и костей, ультразвуковое обследование печени) с целью раннего выявления возможных метастазов.

Дети: в неконтролируемом исследовании, в ходе которого 28 девочек в возрасте 2-10 лет с синдромом Мак Кьюна-Олбрайта получали 20 мг тамоксифена один раз в сутки в течение до 12 месяцев, средний объем матки после 6 месяцев лечения увеличился, а к концу годового исследования удвоился. Несмотря на то, что эти данные согласуются с фармакодинамическими свойствами тамоксифена, причинно-следственная связь не установлена (см. раздел 5.1).

Данные, опубликованные в медицинской литературе, показывают, что медленные метаболиты по изоферменту CYP2D6 имеют более низкие плазменные концентрации эндоксифена, одного из наиболее важных активных метаболитов тамоксифена (см. раздел 5.2).

Одновременное назначение ингибиторов изофермента CYP2D6 может приводить к снижению концентрации активного метаболита эндоксифена. По этой причине следует по возможности избегать одновременного назначения сильных ингибиторов CYP2D6 (таких как пароксетин, флуоксетин, хинидин, цинакалцет или бупропион) при проведении лечения тамоксифеном (см. разделы 4.5 и 5.2).

Данный препарат содержит лактозу. Пациентам с такой редко встречающейся наследственной патологией, как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы, не следует принимать данный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Одновременное применение тамоксифена с антикоагулянтами кумаринового ряда может значительно усиливать антикоагулянтный эффект. При таком совместном назначении препаратов рекомендуется установить тщательное наблюдение за пациентами.

При одновременном назначении тамоксифена и цитостатиков повышается риск тромбоэмболических осложнений (см. также раздел 4.8).

Совместное применение тамоксифена с ингибитором ароматазы в качестве адъювантной терапии не повышало эффективность лечения по сравнению с монотерапией тамоксифеном.

Известно, что основным путем метаболизма тамоксифена в организме человека является деметилирование, катализируемое ферментами CYP3A4. По литературным данным, фармакокинетическое взаимодействие с

рифампицином, являющимся индуктором CYP3A4, понижает уровень тамоксифена в плазме крови. Значимость данного наблюдения неясна.

В литературе представлены данные о снижении на 65 – 75% плазменной концентрации эндоксифена, одной из наиболее активных форм лекарственного вещества, в результате фармакокинетического взаимодействия с ингибиторами изофермента CYP2D6. В ходе ряда исследований было выявлено снижение эффективности тамоксифена при одновременном назначении с некоторыми антидепрессантами группы ингибиторов обратного захвата серотонина (например, пароксетином). Поскольку нельзя исключить снижение эффективности тамоксифена при назначении с сильными ингибиторами CYP2D6 (такими как пароксетин, флуоксетин, хинидин, цинакалцет или бупропион), следует по возможности избегать их одновременного назначения (см. разделы 4.4 и 5.2).

4.6. Беременность и кормление грудью

Беременность

Тамоксифен нельзя применять во время беременности. Поступило небольшое количество сообщений о неожиданном прерывании беременности, врожденных пороках и смерти плода после применения тамоксифена беременными женщинами. Однако причинная связь не была установлена.

Во время лечения тамоксифеном женщинам рекомендуется избегать беременности. Женщинам, которые ведут активную половую жизнь, необходимо применять механические или негормональные противозачаточные средства. Перед началом лечения пациентки в пременопаузе должны быть тщательно обследованы для исключения беременности. Женщины должны знать о потенциальном риске поражения плода при наступлении беременности во время приема тамоксифена или на протяжении двух месяцев после прекращения лечения.

Кормление грудью

Тамоксифен в дозе 20 мг дважды в сутки угнетает лактацию. Лактация не возобновляется даже при прекращении терапии. В связи с этим во время лечения кормление грудью невозможно. Во время лечения тамоксифеном грудное вскармливание должно быть прекращено или тамоксифен не должен применяться в период лактации.

4.7. Влияние на управление транспортными средствами и работу с механизмами

При управлении транспортным средством и работе с механизмами следует соблюдать осторожность, поскольку во время приема тамоксифена сообщалось о нарушениях зрения и головокружении.

4.8. Побочные эффекты

Частота возникновения побочных реакций классифицирована следующим образом:

- очень частые ($\geq 1/10$);
- частые ($\geq 1/100$ и $< 1/10$);

нечастые ($\geq 1/1,000$ и $< 1/100$);
редкие ($\geq 1/10,000$ и $< 1/1,000$);
очень редкие ($< 1/10,000$);
частота не установлена (согласно имеющимся данным частоту установить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частые: транзиторная анемия.

Нечастые: лейкопения, транзиторная тромбоцитопения.

Редкие: агранулоцитоз, нейтропения.

Очень редкие: тяжелая нейтропения, панцитопения.

Нарушения со стороны эндокринной системы

Частые: гиперкальциемия у пациентов с костными метастазами, особенно в начале лечения.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень частые: задержка жидкости.

Частые: повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови.

Очень редкие: тяжелая гипертриглицеридемия, частично с панкреатитом.

Нарушения со стороны нервной системы

Частые: головокружение, головная боль.

Нарушения со стороны органа зрения

Частые: нарушения зрения, которые лишь частично обратимы, из-за катаракты, изменений роговицы и (или) ретинопатии. Риск развития катаракты увеличивается с продолжительностью терапии тамоксифеном.

Редкие: оптическая нейропатия, неврит зрительного нерва (в небольшом количестве случаев развивалась слепота).

Нарушения со стороны сосудов

Частые: ишемические цереброваскулярные нарушения, судороги ног, тромбоэмболические нарушения, в том числе тромбоз глубоких вен и эмболия легочной артерии. При совместном применении цитостатиков риск тромбоэмболических нарушений увеличивается.

Нечастые: инсульт.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечастые: интерстициальный пневмонит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень частые: тошнота.

Частые: рвота, диарея, запор.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Частые: изменения уровня ферментов печени, жировая дистрофия печени.

Нечастые: цирроз печени.

Очень редкие: холестаза, гепатит, желтуха, некроз печени, гепатоцеллюлярные повреждения, печеночная недостаточность. Некоторые случаи более тяжелых поражений печени заканчивались летальным исходом.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень частые: кожная сыпь (в том числе редкие сообщения о многоформной эритеме, синдроме Стивенса-Джонсона, буллезном пемфигоиде).

Частые: алопеция, реакции гиперчувствительности, включая редкие сообщения об ангионевротическом отеке.

Редкие: кожный васкулит.

Очень редкие: кожная красная волчанка.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Частые: миалгия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Очень частые: влагалищные выделения, нарушение менструального цикла вплоть до подавления менструации у женщин в пременопаузе, влагалищное кровотечение.

Частые: зуд вульвы, увеличение фибромы матки, пролиферативные эндометриальные изменения (новообразования в эндометрии, гиперплазия и полипы и реже эндометриоз).

Нечастые: рак эндометрия.

Редкие: кистозный отек яичников, саркома матки (в основном злокачественные мюллеровские смешанные опухоли), вагинальные полипы.

Врожденные, семейные и наследственные нарушения

Очень редкие: поздняя кожная порфирия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень частые: приливы, которые частично связаны с антиэстрогенным действием тамоксифена.

Редкие: боль в костях и в области пораженной ткани как ответ на терапию тамоксифеном в начале курса лечения.

4.9. Передозировка

Теоретически передозировка может вызвать усиление вышеописанных антиэстрогенных побочных реакций. Исследования на животных показали, что тяжелая передозировка (в 100-200 раз по сравнению с рекомендуемой суточной дозой) может вызвать эстрогенные эффекты. Имеются литературные данные о том, что тамоксифен в дозах, в несколько раз превосходящих стандартные, может быть связан с удлинением интервала QT на ЭКГ. Специфических антидотов не существует, лечение должно быть симптоматическим.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиэстроген.
Код АТХ: L02BA01.

Тамоксифен – нестероидное производное трифенилэтилена, обладающее комплексными фармакологическими эффектами антагониста и агониста эстрогена в различных тканях. У пациенток, страдающих раком молочной железы, в опухолевой ткани тамоксифен оказывает в основном антиэстрогенное действие, предотвращая связывание эстрогена с его рецепторами. Это приводит к уменьшению клеточной пролиферации в эстроген-зависимых тканях.

Некоторые исследования показали, что у женщин в постменопаузе тамоксифен понижает уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП примерно на 10-20% за счет эстрогенного действия. Сообщалось также, что у этих женщин тамоксифен оказывал положительный эффект на поддержание минеральной плотности кости. Однако у женщин в постменопаузе можно ожидать гиперплазию эндометрия (см. также разделы 4.4 и 4.8).

Было выполнено неконтролируемое исследование с участием гетерогенной группы из 28 девочек в возрасте от 2 до 10 лет, страдающих синдромом Мак Кьюна-Олбрайта (МОС), которые получали препарат в дозе 20 мг один раз в сутки на протяжении периода до 12 месяцев. Среди пациенток, сообщавших о влажاليщном кровотечении до начала периода исследования, 62% (13 из 21 пациентки) сообщали об отсутствии кровотечения на протяжении 6 месяцев и 33% (7 из 21 пациентки) сообщали об отсутствии влажалищного кровотечения на протяжении всего исследования. Средний объем матки увеличивался по истечении 6 месяцев терапии и удваивался к окончанию однолетнего исследования. Несмотря на то, что эти данные согласуются с фармакодинамическими свойствами тамоксифена, причинно-следственная связь не установлена (см. раздел 4.4). Данных о безопасности длительного применения препарата у детей не имеется. В частности, влияние длительного применения тамоксифена на рост, половое созревание и общее развитие не изучено.

Полиморфизм по активности изофермента CYP2D6 может обуславливать различия в достигаемом клиническом эффекте. У медленных метаболизаторов может наблюдаться снижение терапевтического эффекта. В полной мере последствия лечения тамоксифеном медленных метаболизаторов по CYP2D6 изучено не было (см. разделы 4.4, 4.5 и 5.2).

CYP2D6 генотип

Имеющиеся клинические данные позволяют предположить, что у пациенток, являющихся гомозиготами по рецессивному аллелю, может наблюдаться снижение терапевтической эффективности тамоксифена при лечении рака молочной железы. Клинические исследования большей частью были проведены на женщинах в постменопаузе (см. разделы 4.4 и 5.2).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Тамоксифен хорошо всасывается. После приема однократной дозы максимальная концентрация в сыворотке достигается в течение 4–7 ч. Вследствие выраженной кишечно-печеночной рециркуляции тамоксифен при длительной терапии накапливается в сыворотке. При ежедневном приеме дозы 20-40 мг равновесное состояние достигается не ранее, чем через 4 недели.

Распределение

99% тамоксифена связывается с сывороточным альбумином.

Метаболизм

Тамоксифен в значительной степени метаболизируется с участием изофермента CYP3A4 до N-десметилтамоксифена и затем с участием CYP2D6 до другого активного метаболита – эндоксифена. У пациенток с пониженной активностью изофермента CYP2D6 концентрация эндоксифена приблизительно на 75% ниже, чем у пациентов с нормальной активностью CYP2D6. Прием сильных ингибиторов CYP2D6 приблизительно в той же степени способствует снижению плазменной концентрации эндоксифена.

Выведение

Выведение происходит в основном с каловыми массами. Период полувыведения исходного вещества (тамоксифена цитрат) составляет 7 дней, основного метаболита N-десметилтамоксифена – 14 дней.

Кинетика у особых групп пациентов

Фармакокинетика тамоксифена у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью не изучена.

5.3. Доклинические данные о безопасности

Острая токсичность (LD₅₀)

Острую токсичность тамоксифена оценивали на крысах и мышах. LD₅₀ при пероральном введении составляла 3 и 2,5 г/кг МТ, LD₅₀ при внутривенном введении составляла примерно 62,5 мг/кг МТ.

Хроническая токсичность

Исследования хронической токсичности длительностью до 15 месяцев проводились на крысах и мышах. В репродуктивных органах животных наблюдались гистопатологические нарушения, которые можно объяснить фармакологическими свойствами тамоксифена. Эти изменения обычно были обратимыми. Кроме того, наблюдалось развитие катаракты.

Мутагенный и онкогенный потенциал

Исследования на различных системах *in vivo* и *in vitro* подтвердили, что тамоксифен обладает генотоксическим потенциалом после активации вещества в печени. В длительных исследованиях наблюдались опухоли в печени крыс и опухоли в гонадах мышей. Клиническая значимость этих данных неясна. Клинические сообщения свидетельствуют о повышенном риске образования эндометриальных опухолей.

Токсическое действие на репродуктивную систему

Тамоксифен в низких концентрациях препятствует имплантации и вызывает выкидыш в дозах свыше 2 мг/кг/сутки. Исследования эмбриотоксичности на нескольких видах животных не выявили свидетельств тератогенных эффектов; у кроликов при дозе свыше 0,5 мг/кг/сутки наблюдались эмбриолетальные эффекты.

Внутриматочное воздействие на мышей при развитии плода, а также введение тамоксифена новорожденным крысам и мышам приводит к повреждению органов репродуктивной системы самок, которые проявляются у взрослых особей. У взрослых самок после длительного применения препарата в дозах свыше 0,05 мг/кг/сутки также наблюдаются регрессивные нарушения репродуктивных органов. У самцов крыс после кратковременного и длительного введения препарата наблюдалось снижение массы семенников и спермиогенеза, вызванного подавлением секреции гонадотропина в гипофизе.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат
Целлюлоза микрокристаллическая
Крахмал кукурузный
Кремния диоксид коллоидный
Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года. Не использовать препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Список А.

В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.
Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Характер и содержимое упаковки

Таблетки 10 мг, 20 мг.

По 10 таблеток в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги.

По 3 блистера помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации и обращению

Специальные требования отсутствуют.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ЭБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х.Нфг.КГ
А-4866 Унтерах, Австрия.

8. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Апрель 2014 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту врача.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tamoxifen-Ebewe

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Tablets 10 mg

1 tablet contains 15.2 mg of tamoxifen citrate, that is equivalent to 10 mg tamoxifen, respectively.

Tablets 20 mg

1 tablet contains 30.4 mg of tamoxifen citrate, that is equivalent to 20 mg of tamoxifen, respectively.

For a complete list of excipients, see Section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablets 10 mg

Circular tablets, almost white, with a cruciform breakline on one side.

Tablets 20 mg

Circular tablets, almost white, with a breakline on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1. Therapeutic indication

Tamoxifen-Ebewe is used in women aged 18 and above. It is used for palliative or adjuvant breast cancer treatment.

4.2. Posology and method of administration

The dosage regimen is usually set individually depending on the indications. The daily dosage is 20-40 mg. As a standard dose, it is recommended to take 20 mg of tamoxifen daily *per os* for a long time. If signs of progression appear, the drug should be withdrawn.

Tablets should be swallowed whole, with some fluid, as a single dose in the morning or by dividing the required dose into two doses taken in the morning and in the evening.

Children: The use of tamoxifen is not recommended in children, as safety and efficacy have not been established (see section 5.1).

4.3. Contraindications

- Hypersensitivity to the active ingredient tamoxifen or to one of the excipients mentioned in Section 6.1.
- Pregnancy and lactation

4.4. Special warnings and precautions for use

Special care and monitoring are advised in case of: hepatic and renal disorders, diabetes mellitus, a history of thromboembolic events, in eye disorders.

Before treatment, a comprehensive internal medicine and gynaecological examination of the patient must be carried out.

During therapy and because of possible endometrial lesions or changes, gynaecological examinations in intervals of at least 6 months are indicated.

In pre-menopausal breast cancer patients, changes in the menstrual cycle as well as a complete suppression of menstruation may occur.

An increased occurrence of endometrial carcinoma and uterine sarcoma (mostly malignant mixed Müllerian tumours) was observed with tamoxifen treatment. The underlying mechanism is unknown, but it could be related to the oestrogenic effects of tamoxifen.

Any patients receiving or having previously received tamoxifen, who report abnormal gynaecological symptoms, especially vaginal bleeding, should be promptly investigated.

A number of second primary tumours, occurring at sites other than the endometrium and the opposite breast, have been reported in clinical trials, following the treatment of breast cancer patients with tamoxifen. No causal link has been established and the clinical significance of these observations remains unclear.

At the beginning of the therapy, an ophthalmological examination should be performed.

If vision changes (cataracts and retinopathy) occur during treatment with tamoxifen, an ophthalmological examination must be performed, since some changes detected in the early stage can resolve after finishing therapy.

In the published isolated cases of pronounced hypertriglyceridemia during tamoxifen treatment, usually a lipid metabolism disorder was present. Therefore, monitoring of serum triglycerides can prove useful.

Other remarks

In cases of a severe thrombocytopenia, leukocytopenia or hypercalcaemia, a risk/benefit analysis and thorough medical monitoring are required.

Before treatment, the possibility of pregnancy in women of child-bearing age must be excluded, and they must be informed of the importance of contraception. During tamoxifen therapy and up to 3 months after discontinuation of the drug, women should be instructed to prevent pregnancy by use of non-hormonal contraceptive methods (the contraceptive pill is not suitable: see Section 4.5).

In patients with pre-existing hepatic disorders, the status of the liver should be carefully monitored. Blood count (particularly platelets), hepatic and renal function, serum calcium and blood glucose values must be checked at regular intervals. In

addition, regular check ups (lung and bone X-ray, ultrasound scan of the liver) must be carried out for early detection of potential metastasis.

Children: In an uncontrolled trial in 28 girls aged 2–10 years with McCune Albright Syndrome (MAS) who received 20 mg once a day for up to 12 months, mean uterine volume increased after 6 months of treatment and doubled at the end of the one-year study. While this finding is in line with the pharmacodynamic properties of tamoxifen, a causal relationship has not been established (see Section 5.1).

In the literature, it has been shown that people with poor CYP2D6-mediated metabolism (“poor metabolisers”) have a lowered plasma level of endoxifen, one of the most important active metabolites of tamoxifen (see Section 5.2).

Concomitant medications that inhibit CYP2D6 may lead to reduced concentrations of the active metabolite endoxifen. Therefore, potent inhibitors of CYP2D6 (e.g. paroxetine, fluoxetine, quinidine, cinacalcet or bupropion) should be avoided during tamoxifen treatment whenever possible (see Section 4.5 and 5.2).

This product contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

When tamoxifen is used in combination with coumarin-type anticoagulants, a significant increase in anticoagulant effect may occur. Where such co-administration is initiated, careful monitoring of the patient is recommended.

When tamoxifen is used in combination with cytotoxic agents, there is increased risk of thromboembolic events occurring (see also section 4.8).

The use of tamoxifen in combination with an aromatase inhibitor as adjuvant therapy has not shown improved efficacy compared with tamoxifen alone.

The known principal pathway for tamoxifen metabolism in humans is demethylation, catalysed by CYP3A4 enzymes. Pharmacokinetic interaction with the CYP3A4 inducing agent rifampicin, showing a reduction in tamoxifen plasma levels have been reported in the literature. The relevance of this finding is not known.

Pharmacokinetic interaction with CYP2D6 inhibitors, showing a 65-75% reduction in plasma levels of one of the more active forms of the drug, i.e. endoxifen, has been reported in the literature. Reduced efficacy of tamoxifen has been reported with concomitant usage of some SSRI antidepressants (e.g. paroxetine) in some studies. As a reduced effect of tamoxifen cannot be excluded, co-administration with potent CYP2D6 inhibitors (e.g. paroxetine, fluoxetine, quinidine, cinacalcet or bupropion) should whenever possible be avoided (see section 4.4 and 5.2).

4.6. Pregnancy and lactation

Pregnancy

Tamoxifen must not be administered during pregnancy.

There have been a small number of reports of spontaneous abortions, birth defects and foetal deaths after women have taken tamoxifen, although no causal relationship has been established.

Women should be advised not to become pregnant whilst taking tamoxifen and should use barrier or other non-hormonal contraceptive methods if sexually active. Premenopausal patients must be carefully examined before treatment to exclude pregnancy. Women should be appraised of the potential risks to the foetus, should they become pregnant whilst taking tamoxifen or within two months of cessation of therapy.

Lactation

Tamoxifen effects inhibited lactation in humans at a dose of 20 mg twice daily. Lactic production does not start again even if therapy is discontinued. Breast-feeding is therefore not possible during therapy. Breast-feeding is either to be stopped or tamoxifen is not to be used for the duration of the lactation period.

4.7. Effects on ability to drive and use machines

Since visual disturbances and light-headedness have been observed commonly with the use of tamoxifen, caution is advised when driving or using machines.

4.8. Undesirable effects

The following convention has been utilised for the classification of frequency:

Very common ($\geq 1/10$)

Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Very rare ($< 1/10,000$)

Not known (cannot be estimated from the available data)

Blood and lymphatic system disorders

Common: transient anaemia

Uncommon: leukopenia, transient thrombocytopenia

Rare: agranulocytosis, neutropenia

Very rare: severe neutropenia, pancytopenia

Endocrine disorders

Common: hypercalcaemia in patients with bony metastases particularly on initiation of therapy

Metabolism and nutrition disorders

Very common: fluid retention

Common: increase in serum triglycerides

Very rare: severe hypertriglyceridaemia partially with pancreatitis

Nervous system disorders

Common: Light-headedness, headache

Eye disorders

Common: visual disturbance - which is only partially reversible - due to cataracts, corneal changes and/or retinopathy (the risk of cataracts increases with the duration of tamoxifen therapy)

Rare: optic neuropathy, optic neuritis (in a small number of cases blindness has occurred)

Vascular disorders

Common: ischaemic cerebrovascular events, leg cramps, thromboembolic events, including deep vein thrombosis and pulmonary embolism (increased risk of thromboembolic events in combination with cytotoxic agents)

Uncommon: stroke

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Uncommon: interstitial pneumonitis

Gastrointestinal disorders

Very common: nausea

Common: vomiting, diarrhoea, constipation

Hepatobiliary disorders

Common: changes in liver enzyme levels, fatty liver

Uncommon: cirrhosis

Very rare: cholestasis, hepatitis, icterus, hepatic necrosis, hepatocellular injury, hepatic failure. Some cases of more severe liver disorders were fatal.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Very common: skin rashes (including rare reports of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome or bullous pemphigoid)

Common: alopecia, hypersensitivity reactions including rare reports of angioedema

Rare: cutaneous vasculitis

Very rare: cutaneous lupus erythematosus

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Common: myalgia

Reproductive system and breast disorders

Very common: vaginal discharge, menstrual irregularities up to suppression of menstruation in premenopausal women, vaginal bleeding

Common: pruritus vulvae, increase of uterine fibroids, proliferative endometrial changes (endometrial neoplasia, hyperplasia and polyps, and rarely endometriosis)

Uncommon: endometrial cancer

Rare: cystic ovarian swelling, uterine sarcoma (mostly malignant mixed Mullerian tumours), vaginal polyps

Congenital, familial and genetic disorders

Very rare: Porphyria cutanea tarda

General disorders and administration site conditions

Very common: hot flushes which are partially due to the anti-oestrogenic effect of tamoxifen

Rare: pain in the bones and in the affected tissue area in response to tamoxifen therapy at early stages of the treatment.

4.9. Overdose

Conceptually, overdose may enhance the above-mentioned anti-oestrogenic side effects. Animal studies have shown that severe overdose (100-200 times higher than the recommended daily dose) may cause oestrogenic effects. There are reports in literature that tamoxifen at doses several times exceeding the standard doses can be associated with the prolongation of the electrocardiographic QT interval. There are no specific antidotes available, the treatment should be symptomatic..

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1. Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antitumor agent, anti-oestrogen. ATC-Code: L02BA01.

Tamoxifen is a nonsteroidal triphenylethylene derivative with complex pharmacological effects of oestrogen antagonist and agonist in different tissues. In the tumor tissue of breast cancer patients, tamoxifen shows mainly anti-oestrogenic action, preventing the binding of oestrogen to oestrogen receptors. This leads to reduced cell proliferation in oestrogen-depending tissues.

Some studies have showed that tamoxifen lowers total and LDL cholesterol levels by 10-20% in postmenopausal women due to its oestrogenic effect. It has also been reported that tamoxifen positively effects the maintenance of bone mineral density in those women. However, endometrial hyperplasia can be expected in postmenopausal women.

(see also Sections 4.4 and 4.8).

An uncontrolled trial was undertaken in a heterogeneous group of 28 girls aged 2 to 10 years with McCune Albright Syndrome (MAS), who received 20 mg once a day for up to 12 months duration. Among the patients who reported vaginal bleeding during the pre-study period, 62% (13 out of 21 patients) reported no bleeding for a 6 month period and 33% (7 out of 21 patients) reported no vaginal bleeding for the duration of the trial. Mean uterine volume increased after 6 months of treatment and doubled at the end of the one-year study. While this finding is in line with the pharmacodynamic properties of tamoxifen, a causal relationship has not been established (see section 4.4). There are no long-term safety data in children. In particular, the long term effects of tamoxifen on growth, puberty, and general development have not been studied.

Polymorphism in terms of CYP2D6 isoenzyme activity may be associated with differences in the clinical effects achieved. Poor metabolizers may experience a reduced therapeutic effect. Full scope of effects of tamoxifen in poor CYP2D6 metabolizers still has to be studied.

(see Sections 4.4, 4.5 and 5.2).

CYP2D6 genotype

Available clinical data suggest that therapeutic efficacy of tamoxifen may be decreased in breast cancer patients, who are homozygous for the recessive allele. Clinical studies have mostly been conducted on postmenopausal women. (see Sections 4.4 and 5.2).

5.2. Pharmacokinetic properties

Absorption

Tamoxifen is well absorbed. After a single dose, the maximum serum concentration is achieved within 4 to 7 hours.

Due to a pronounced enterohepatic circulation, tamoxifen cumulates in chronic therapy in serum. At a dosage of 20-40 mg/day, steady state is reached after 4 weeks at the earliest.

Distribution

99% of tamoxifen is bound to serum albumin.

Metabolism

Tamoxifen is largely metabolized by CYP3A4 isozyme to N-desmethyltamoxifen and then by CYP2D6 to another active metabolite - endoxifen. In patients with reduced activity of CYP2D6 isoenzyme, endoxifen concentration is approximately 75% lower than in patients with normal CYP2D6 activity. Potent CYP2D6 inhibitors reduce the plasma concentrations of endoxifen to approximately the same extent.

Excretion

The main excretion route is via faeces. Elimination half-life of the parent compound (tamoxifen citrate) is 7 days, that of the main metabolite, N-desmethyltamoxifen, is 14 days.

Kinetics of special patient groups

Pharmacokinetics of tamoxifen in patients with renal and hepatic impairment has not been studied.

5.3. Preclinical safety data

Acute toxicity (LD₅₀)

The acute toxicity of tamoxifen was tested in rats and mice. LD₅₀ oral was 3 and 2.5 g/kg BW, LD₅₀ i.v. was approx. 62.5 mg/kg BW each.

Chronic toxicity

Studies of chronic toxicity were performed in rats and mice up to a duration of 15 months. The animal species showed histopathological alterations in reproductive organs which could be explained by the pharmacological properties of tamoxifen and which were usually reversible. In addition, the occurrence of cataracts was observed.

Mutagenic and tumorigenic potential

Studies in various *in vivo* and *in vitro* systems verify that tamoxifen has a genotoxic potential after hepatic activation. In long-term studies, hepatic tumours in rats and gonadal tumours in mice were observed. The clinical significance of these findings is

not clear. Clinical reports give evidence of an aggravated risk of formation of endometrial tumours.

Reproductive toxicity

Tamoxifen prevents implantation at low concentrations and leads to abortions at dosages above 2 mg/kg/day. Embryotoxicity studies in several animal species did not provide any evidence of teratogenic effects, embryolethal effects occurred in rabbits at a dose from 0.5 mg/kg/day.

Intrauterine exposure of mice during foetal development as well as treatment of neonate rats and mice with tamoxifen results in damage to female reproductive organs, which is identifiable in adult age. Adult female animals also show regressive alterations in reproductive organs after long-term treatment at dosages above 0.05 mg/kg/day. In male rats, reduction in testicular weight and in spermiogenesis induced by inhibition of gonadotropin secretion in hypophysis have been described after short- and long-term treatment.

6. PHARMACEUTICAL DATA

6.1. List of excipients

Lactose monohydrate,
microcrystalline cellulose,
corn starch,
colloidal silicon dioxide,
magnesium stearate.

6.2. Incompatibility

Not applicable.

6.3. Shelf life

3 years

The drug should not be used after the expiration date indicated on the packaging.

6.4. Special precautions for storage

List A

Store in a dry place, protected from light, at a temperature not higher than 25°C.
Keep out of reach of children.

6.5. Nature and contents of container

Tablets 10 mg, 20 mg

10 tablets per PVC/Alu blister.

3 blisters with Patient Information Leaflet per cardboard box.

6.6. Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

7. MANUFACTURER

EBEWE Pharma GesmbH Nfg KG
A-4866 Unterach, Austria

8. DATE OF REVISION OF THE TEXT

April 2014

PRESCRIPTION STATUS

A prescription-only medicine.