

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tamoxifen 20 mg
Film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

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

For a complete list of excipients, see Section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablets
Uniform white, round, biconvex, bisected by a score notch on one face.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1. Therapeutic indication

Adjuvant treatment after primary treatment of breast cancer
Metastatic breast cancer

4.2. Posology and method of administration

Posology

In general, the daily dose of tamoxifen is between 20 and 40 mg. Usually the dose of 20 mg of tamoxifen is sufficiently effective.

Children and adolescents

Tamoxifen is contraindicated in children (see section 4.3).

Method of administration

To be taken orally.

Tamoxifen tablets should be swallowed whole with sufficient liquid (e.g., a glass of water) during meals.

Treatment with tamoxifen is usually a long-term treatment and should be held under the supervision of an experienced oncologist.

In the adjuvant treatment of early hormone receptor-positive breast cancer, the recommended treatment duration is at least 5 years. The optimal duration of tamoxifen therapy is still under investigation.

4.3. Contraindications

- Hypersensitivity to the active ingredient tamoxifen or to any of the excipients mentioned in section 6.1.
- Children and adolescents should not be treated with tamoxifen
- Pregnancy

4.4. Special warnings and precautions for use

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

Blood count (particularly platelets), hepatic function, and serum calcium values must be checked at regular intervals during treatment with tamoxifen. Monitoring of serum triglycerides may prove useful.

Because of the increased risk for the occurrence of endometrial carcinoma and uterine sarcoma (mostly malignant mixed Muellerian tumours) caused by tamoxifen, the etiology of all cases of postmenopausal vaginal bleeding and premenopausal menstrual irregularities should be exactly identified. The underlying mechanism is unknown, but it could be related to the estrogen-like effect of tamoxifen. Any patients receiving or having previously received tamoxifen, who report abnormal gynaecological symptoms, especially vaginal bleeding, should be promptly investigated.

Patients without hysterectomy should undergo gynecological examination for any endometrial changes once a year. In patients with tumor metastasis, the doctor should decide on the frequency of examinations.

Tamoxifen can suppress menstruation in premenopausal women receiving tamoxifen to treat breast cancer (see section 4.8).

When starting tamoxifen therapy the patient should undergo an ophthalmological examination.

If vision changes (cataracts and retinopathy) occur during treatment with tamoxifen, an ophthalmological investigation must be immediately performed, since some of such changes can resolve after cessation of therapy if detected at the early stage.

Isolated cases 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 with tamoxifen has been established and the clinical significance of these observations remains unclear.

In delayed microsurgical breast reconstruction, tamoxifen may increase the risk of microvascular flap complications.

In the literature it has been shown that people with poor CYP2D6 (Cytochrom P450)-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 sections 4.5 and 5.2).

Children and adolescents

In an uncontrolled trial in 28 girls aged 2–10 years with McCune Albright Syndrome (MAS) who received 20 mg tamoxifen 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).

Severe cutaneous adverse reactions (SCARs) including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), which can be life-threatening or fatal, have been reported in association with Tamoxifen treatment. At the time of prescription patients should be advised of the signs and symptoms and monitored closely for skin reactions. If signs and symptoms suggestive of these reactions appear, Tamoxifen should be withdrawn immediately and an alternative treatment considered (as appropriate). If the patient has developed a serious reaction such as SJS or TEN with the use of Tamoxifen, treatment with Tamoxifen must not be restarted in this patient at any time.

In patients with hereditary angioedema, tamoxifen may induce or exacerbate symptoms of angioedema.

Tamoxifen may cause positive results in doping control tests. The use of Tamoxifen as a doping agent may be harmful to health.

The medicinal product contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take it. This medicine contains less than 1 mmol (23 mg) sodium per a film-coated tablet, i.e. it is almost “sodium free”.

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

Hormonal agents and in particular any estrogen-containing agents (e.g., oral contraceptives) are not allowed during treatment with tamoxifen, because a mutual decrease in effect is possible.

Concomitant use of tamoxifen and aromatase inhibitor letrozole the plasma concentrations of letrozole were reduced by 37%. The use of tamoxifen in combination with an aromatase inhibitor as a part of adjuvant therapy has not shown improved efficacy compared with tamoxifen alone.

Antiplatelet agents should not be administered concurrently with tamoxifen as it may increase the risk of bleeding during a possible thrombocytopenic phase.

Co-administration of tamoxifen and coumarin-type anticoagulants may result in change of the coagulation parameters (prolongation of prothrombin time). Concomitant administration of both drugs, therefore, requires careful monitoring of the coagulation status (especially at the beginning of treatment).

There is evidence of an increased incidence of thromboembolic events, including deep vein thrombosis and pulmonary embolism, during tamoxifen therapy (see section 4.8). The frequency is increased by concomitant chemotherapy.

Tamoxifen and its major metabolites are potent inhibitors of cytochrome P450 oxidases. The effect of tamoxifen on the metabolism and excretion of other cytotoxic drugs, which are activated by these enzymes (e.g., cyclophosphamide), is unknown.

The known principal pathway for tamoxifen metabolism is demethylation, catalysed by CYP3A4 enzyme. Pharmacokinetic interaction with the CYP3A4 inducing agents (e.g., rifampicin), showing a reduction in tamoxifen plasma levels have been reported in the literature. The clinical 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).

Children and adolescents

Interaction studies have been performed in adults only.

4.6. Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There is no adequate experience of tamoxifen use in human during pregnancy and lactation. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). 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. Tamoxifen is contraindicated during pregnancy (see section 4.3).

The possibility of pregnancy should be ruled out before starting treatment in premenopausal patients.

Women should be advised not to become pregnant whilst taking tamoxifen and for nine months following the cessation of therapy.

Women should be warned about the potential risks to the foetus, should they become pregnant whilst taking tamoxifen or within nine months following cessation of therapy. During the treatment with tamoxifen and over up to nine months after its completion women should use reliable barrier or other non-hormonal contraceptive methods if sexually active (see also section 4.5).

Lactation

Limited data suggest that tamoxifen and its active metabolites are excreted and accumulate over time in human milk, therefore the drug is not recommended during breast-feeding. The decision either to discontinue nursing or discontinue Tamoxifen should take into account the importance of the drug to the mother.

Fertility

In premenopausal women, tamoxifen may suppress menstruation (see section 4.8). For results from preclinical studies see section 5.3.

4.7. Effects on ability to drive and use machines

It is unlikely that tamoxifen has an influence on the ability to drive and the ability to operate machinery. However fatigue, light-headedness and visual impairment, have been reported during treatment with tamoxifen. Patients experiencing these symptoms should exert caution when driving or using machines.

4.8. Undesirable effects

Summary of the safety profiles

Adverse reactions can be either caused by pharmacological mode of action of the drug (e.g., hot flushes, vaginal bleeding, vaginal discharge, pruritus vulvae and pain in the area of the affected tissue) or can be represented by side effects of a general nature, such as gastrointestinal intolerance, headache, light-headedness, fluid retention and alopecia.

Tabulated list of adverse reactions

Unless specified, the following frequencies were calculated based on the adverse reactions reported over 5 years in the large Phase III trial including 9,366 postmenopausal women with operable breast cancer. Unless specified, no account was taken of the frequency within the comparative treatment group or whether the investigator considered it to be related to study medication.

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

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 (usually with values from 80,000 to 90,000/ μ l, sometimes even less)

Rare: agranulocytosis¹, neutropenia¹

Very rare: severe neutropenia, pancytopenia³

Nervous system disorders

Common: Light-headedness, headache, sensory disturbances (including paraesthesia and dysgeusia)

Eye disorders

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

Rare: optic neuropathy¹, optic neuritis (in a small number of cases blindness has occurred)

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Uncommon: interstitial pneumonitis

Gastrointestinal disorders

Very common: nausea

Common: vomiting, diarrhoea, constipation

Skin and subcutaneous tissue disorders

Very common: skin rashes (including rare reports of erythema multiforme¹, Stevens-Johnson syndrome¹ or bullous pemphigoid¹)

Common: alopecia, hypersensitivity reactions including rare reports of angioedema

Rare: cutaneous vasculitis¹, toxic epidermal necrolysis

Very rare: cutaneous lupus erythematosus⁴

Not known: exacerbation of hereditary angioedema

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Common: myalgia

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 sometimes with pancreatitis

Vascular disorders

Common: ischaemic cerebrovascular events, leg cramps, thromboembolic events, including deep vein thrombosis, microvascular thrombosis and pulmonary embolism (concurrent chemotherapy increases a risk of thromboembolic events)

Uncommon: stroke²

General disorders and administration site conditions

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

Rare: pain in the bones and in the affected tissue area in response to tamoxifen therapy at early stages of the treatment¹.

Hepatobiliary disorders

Common: changes in liver enzyme levels, fatty liver

Uncommon: liver cirrhosis

Rare: cholestasis¹, hepatitis, icterus, hepatocellular necrosis¹, hepatocellular injury¹, hepatic failure. Some cases of more severe liver disorders were fatal.

Reproductive system and breast disorders

Very common: vaginal discharge, menstrual irregularities up to suppression of menstruation in premenopausal women³, vaginal bleeding

Common: pruritus vulvae, increase of uterine myomas, proliferative endometrial changes (endometrial neoplasia, endometrium hyperplasia and polyps, and rarely endometriosis¹)

Uncommon: endometrial cancer

Current evidence indicates that increasing duration of tamoxifen treatment increases endometrial cancer risk 2-4 times compared to women without tamoxifen therapy.

Rare: ovarian cysts¹, uterine sarcoma (mostly malignant mixed Mullerian tumours), vaginal polyps¹

Congenital, familial and genetic disorders

Very rare: porphyria cutanea tarda⁴

Injury, poisoning and procedural complications

Very rare: radiation-recall phenomenon.

¹ This side effect did not occur in tamoxifen arm (n = 3,904) of the ATAC trial. This side effect has been reported from other studies or from other sources. The frequency has been calculated using the upper limit of the 95% confidence interval for the point estimate (based on 3/x, where x represents the total number, e.g. 3/3,094). This is calculated as 3/3,094 which equates to a frequency category "rare".

² Based on data from the NSABP P-1 trial

³ Not based on data from the ATAC trial

⁴ This event was not observed in the ATAC trial or in other major clinical trials. The frequency has been calculated using the upper limit of the 95% confidence interval for the point estimate (based on 3/x, where x represents the total number of 33,201 patients in the major clinical trials). This is calculated as 3/33,201 which equates to a frequency category "very rare".

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national system for reporting on adverse reaction and inefficacy of medicinal products.

4.9. Overdose

Symptoms of overdose

Little is known about overdose in human. At doses of 160 mg/m² daily and higher ECG changes occurred (prolongation of QT interval) and at a dose of 300 mg/m² daily neurotoxicity (tremor, hyperreflexia, unsteady gait and dizziness) occurred.

Conceptually, overdose may enhance the anti-oestrogenic side effects. Animal studies have shown that severe overdose (100-200 times higher than the therapeutic dose) may also cause oestrogenic effects.

Therapeutic measures in case of overdose

There are no specific antidotes available, the treatment should be symptomatic.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1. Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic and immunomodulating agents – Endocrine therapy - Hormone antagonists and related agents - antiestrogens - tamoxifen.
ATC-Code: L02BA01.

Tamoxifen competitively inhibits the binding of estrogen to cytoplasmic hormone receptors. Consequently, this leads to a decrease of cell division in estrogen-dependent tissues. In metastatic breast cancer a complete or partial remissions have been observed in approximately 50-60% of cases, especially in soft tissue and bone metastases, if estrogen receptors were found in the tumor tissue. In case of negative hormone receptor status, particularly of metastases, objective remission has been observed in only about 10%. Women with estrogen receptor positive tumors or tumors with unknown receptor status, who received adjuvant treatment with tamoxifen, experienced significantly less tumour recurrences and had a higher 10-year survival rate. The effect was greater after 5 years of adjuvant treatment compared with 1-2 years of treatment. This benefit appears to be independent of age, menopausal status, tamoxifen dose, and additional chemotherapy.

Clinical experience shows that in postmenopausal women tamoxifen leads to a reduction of blood total cholesterol and LDL levels by 10-20%. In addition, tamoxifen has been reported to maintain bone mineral density in postmenopausal women.

CYP2D6 genotype

CYP2D6 polymorphism status may be associated with variability in clinical response to tamoxifen. The poor metaboliser status may be associated with reduced response. The consequences of the findings for the treatment of CYP2D6 poor metabolisers have not been fully elucidated (see sections 4.4, 4.5 and 5.2).

Available clinical data suggest that patients, who are homozygote for non-functional CYP2D6 alleles, may experience reduced effect of tamoxifen in the treatment of breast cancer.

The available studies have mainly been performed in postmenopausal women (see sections 4.4 and 5.2).

Children and adolescents

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 tamoxifen once a day for up to 12 months duration. Among the patients who reported to have vaginal bleeding before the study, 62% (13 out of 21 patients) reported no bleeding over a first 6 month period and 33% (7 out of 21 patients) reported no vaginal bleeding over the whole 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. There are no long-term safety data in children. In particular, the effects of tamoxifen on growth, puberty, and general development have not been studied.

5.2. Pharmacokinetic properties

Tamoxifen is well absorbed. After a single oral dose, the maximum serum concentration is achieved within 4 to 7 hours. Tamoxifen is highly plasma protein bound - 98%. Mean terminal plasma half-life is 7 days. Tamoxifen is extensively metabolized. Tamoxifen is primarily metabolized by CYP3A4 enzyme to N-desmethyl-tamoxifen, which is further metabolised by CYP2D6 to its active metabolite 4-hydroxy-N-desmethyl-tamoxifen (Endoxifen). In patients with reduced activity of CYP2D6 isoenzyme, endoxifen concentration is approximately 75% lower than in patients with normal CYP2D6 activity. Administration of potent CYP2D6 inhibitors reduces the circulating levels of endoxifen to a similar extent.

The major metabolite in serum N-desmethyl tamoxifen and other metabolites have almost the same anti-estrogenic properties as the parent substance. Tamoxifen and its metabolites accumulate in liver, lung, brain, pancreas, skin and bones. 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.

Excretion is mainly through the faeces in the form of various metabolites.

Children and adolescents

In uncontrolled study in a group of 28 girls aged 2-10 years with McCune-Albright syndrome who received 20 mg tamoxifen once a day for up to 12 months. An age-dependent decrease in clearance was observed, with up to 50% increase of exposure (AUC) in the younger patients compared to adults.

5.3. Preclinical safety data

Studies of chronic toxicity were performed in rats and mice for over 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.

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.

Preclinical and clinical data give evidence of an aggravated risk of formation of endometrial tumours.

Based on anti-oestrogenic activity of the substance tamoxifen inhibits (as expected) ovulation and reproductive cycle in female rats. After cessation of tamoxifen administration fertility was recovered within weeks.

No effects on development or reproductive function were seen in rat offsprings whose mothers were previously treated with tamoxifen.

Tamoxifen in low concentrations prevents implantation and at doses above 2 mg/kg/day causes abortion. Embryotoxicity studies in several animal species revealed no evidence of teratogenic effects. Embryolethal effects occurred in rabbits at a dose of 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,
Sodium Starch Glycollate
Povidone (Kollidon 25)
Microcrystalline cellulose,
magnesium stearate.
Titanium dioxide
Hypromellose
Macrogol 4000

6.2. Incompatibility

Not applicable.

6.3. Shelf life

3 years. Do not use after the expiry date indicated on the packaging.

6.4. Special precautions for storage

Keep out of reach of children.

Do not store above 30 °C.

6.5. Nature and contents of container

10 tablets per blister.

There are 3 blisters with a package leaflet in a cardboard box.

6.6. Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

7. Marketing Authorization Holder

Sandoz Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenia

Manufacturer: Salutas Pharma GmbH, Otto-von-Guericke Allee 1, 39179 Barleben, Germany — a Sandoz company

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Not applicable.

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: not applicable.

Renewal of the authorisation: not applicable.

10. REVISION OF THE TEXT

July 2024

PRESCRIPTION STATUS

A prescription-only medicine.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тамоксифен/Tamoxifen

20 мг

таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна 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, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые, однородного белого цвета, с разделительной насечкой на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Адъювантная терапия после первичной терапии по поводу рака молочной железы.
Метастатический рак молочной железы.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

В большинстве случаев суточная доза тамоксифена находится в пределах от 20 до 40 мг. Обычно достаточно эффективна доза 20 мг тамоксифена.

Дети и подростки

Тамоксифен противопоказан детям (см. раздел 4.3).

Способ применения

Для приема внутрь. Таблетки тамоксифен принимают целиком во время приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды).

Лечение тамоксифеном обычно длительное и должно проводиться под контролем опытного онколога.

При адъювантной терапии ранней стадии рака молочной железы с положительным гормон-рецепторным статусом рекомендуемая длительность терапии составляет не менее 5 лет. Оптимальная длительность терапии тамоксифеном еще изучается.

4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу тамоксифену или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Детский и подростковый возраст.
- Беременность.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Во время терапии тамоксифеном необходимо регулярно проверять картину крови (особенно тромбоциты), функцию печени и сывороточный уровень кальция. Целесообразен также контроль уровня триглицеридов.

Ввиду повышенного риска развития рака эндометрия и саркомы матки (в основном злокачественных мюллеровских смешанных опухолей) на фоне терапии тамоксифеном, требуется уточнение этиологии всех влагалищных кровотечений в постменопаузе, а также нерегулярных менструальных кровотечений в пременопаузе. Основной механизм развития неизвестен, он может быть связан с эстрогенподобным эффектом тамоксифена. Всех пациенток, получающих или ранее получавших тамоксифен и сообщающих о гинекологических нарушениях, особенно о влагалищных кровотечениях, необходимо немедленно обследовать.

Пациентки, которым ранее не удаляли матку, должны ежегодно проходить гинекологический осмотр на предмет развития изменений в эндометрии. У пациенток с опухолевыми метастазами частоту повторных осмотров определяет врач.

У женщин в пременопаузе, получающих тамоксифен по поводу рака молочной железы, данный препарат способен подавлять менструацию (см. раздел 4.8).

Перед терапией тамоксифеном следует провести офтальмологическое обследование. Если во время лечения тамоксифеном возникают нарушения зрения (катаракта и ретинопатия), необходимо немедленно провести офтальмологическое обследование, поскольку некоторые из данных нарушений при выявлении на ранней стадии могут разрешиться при прекращении лечения.

В клинических исследованиях у пациенток, страдающих раком молочной железы, на фоне терапии тамоксифеном регистрировали отдельные случаи вторых первичных опухолей с локализацией в других органах (вне эндометрия и вне контралатеральной молочной железы). Причинной связи с применением препарата не установлено, поэтому клиническая значимость этих данных не ясна.

При отсроченной микрохирургической реконструкции молочной железы тамоксифен может повышать риск микрососудистых осложнений в пересаженных участках тканей.

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).

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

Дети и подростки

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 протяжении периода 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).

В связи с применением тамоксифена наблюдались тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, которые могут быть жизнеугрожающими или летальными. При назначении лекарственного средства необходимо должным образом проинформировать пациентов о признаках и симптомах таких кожных реакций, а также тщательно контролировать их появление. При появлении признаков и симптомов, указывающих на эти реакции, следует немедленно отменить тамоксифен и рассмотреть другую терапию (при необходимости). Если у пациента на фоне терапии тамоксифеном возникает серьезная реакция, такая как синдром Стивенса–Джонсона или токсический эпидермальный некролиз, препарат отменяют и больше никогда не назначают данному пациенту.

У пациентов с наследственным ангионевротическим отеком тамоксифен может вызывать или усиливать его симптомы.

Тамоксифен может давать положительные результаты в допинг-тестах. Использование Тамоксифена в качестве допинга может быть опасным для здоровья.

Препарат содержит лактозу. Его не следует принимать пациентам с такими редкими наследственными нарушениями, как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Препарат содержит натрий в количестве менее 1 ммоль (23 мг) на таблетку, поэтому его можно считать не содержащим натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Во время лечения тамоксифеном не допускается применение гормональных препаратов, в частности любых препаратов, содержащих эстроген (например, оральных контрацептивов), поскольку может происходить взаимное ослабление эффективности препаратов.

При сопутствующем применении тамоксифена и ингибитора ароматазы летрозола плазменные концентрации последнего снижались на 37 %. Применение тамоксифена в комбинации с ингибиторами ароматазы в качестве адъювантной терапии не выявило повышения эффективности по сравнению с монотерапией тамоксифеном.

На фоне терапии тамоксифеном нельзя применять антиагрегантные препараты, поскольку это может повысить риск развития кровотечения в возможной тромбоцитопенической фазе.

Сопутствующее применение тамоксифена с антикоагулянтами кумаринового ряда может вызвать изменение показателей свертываемости крови (удлинение протромбинового времени). Поэтому при сопутствующем применении таких препаратов необходим тщательный контроль показателей свертываемости крови (особенно в начале терапии).

Имеются данные о повышении частоты тромбоэмболических явлений, включая тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочных сосудов, на фоне терапии тамоксифеном (см. раздел 4.8). Частота этих явлений повышается на фоне сопутствующей химиотерапии.

Тамоксифен и его основные метаболиты являются сильными ингибиторами оксидаз системы цитохрома P450. Влияние тамоксифена на метаболизм и выведение других цитотоксических препаратов, активируемых этими ферментами (например, циклофосамида), не установлено.

Известно, что основным путем метаболизма тамоксифена в организме человека является деметилирование, катализируемое изоферментом CYP3A4. По литературным данным, фармакокинетическое взаимодействие с индукторами CYP3A4 (например, рифампицином) снижает уровень тамоксифена в плазме крови. Клиническая значимость данного наблюдения не ясна.

В литературе представлены данные о 65–75%-ном снижении плазменной концентрации эндаксифена, одной из наиболее активных форм лекарственного вещества, в результате фармакокинетического взаимодействия с ингибиторами CYP2D6. В ходе ряда исследований было выявлено снижение эффективности тамоксифена при сопутствующем назначении с некоторыми антидепрессантами группы селективных 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 сопутствующего назначения (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети и подростки

Исследования взаимодействий проводились только с участием взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и кормление грудью

Беременность

Опыт применения тамоксифена у человека во время беременности и в период кормления грудью недостаточен. Исследования на животных выявили токсическое воздействие на репродуктивную систему (см. раздел 5.3). Было получено небольшое число сообщений о спонтанных выкидышах, врожденных пороках и смерти плода после приема женщинами тамоксифена, тем не менее причинная связь доказана не была. Тамоксифен противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3). Перед началом применения препарата у женщин детородного возраста необходимо исключить наличие беременности.

Женщинам следует рекомендовать избегать беременности во время терапии тамоксифеном и еще в течение девяти месяцев после ее окончания.

Женщины должны быть предупреждены о возможном риске для плода, если на фоне терапии тамоксифеном или в течение девяти месяцев после ее окончания наступает беременность.

Во время терапии тамоксифеном и в течение еще девяти месяцев после ее окончания женщины, живущие половой жизнью, должны применять надежные барьерные или другие негормональные методы контрацепции (см. также раздел 4.5).

Кормление грудью

Ограниченные данные позволяют предположить, что тамоксифен и его активные метаболиты проникают в грудное молоко человека и накапливаются в нем, поэтому в период кормления грудью применение данного препарата не рекомендуется. Решение о прекращении кормления грудью или прекращении применения тамоксифена должно приниматься с учетом важности терапии препаратом для матери.

Фертильность

У женщин в пременопаузе тамоксифен может подавлять менструацию (см. раздел 4.8). Результаты доклинических исследований представлены в разделе 5.3.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние тамоксифена на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами маловероятно. Тем не менее, на фоне терапии тамоксифеном сообщали об утомляемости, помрачении сознания и нарушении зрения. Пациентам с такими симптомами следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Сводка профиля безопасности

Нежелательные реакции могут быть как обусловленными фармакологическим механизмом действия тамоксифена (напр., приливы, влагалищные кровотечения, влагалищные выделения, генитальный зуд, боль в пораженной области), так и быть общего характера (напр., непереносимость со стороны желудочно-кишечного тракта, головная боль, помрачение сознания, задержка жидкости и алопеция).

Табличный перечень нежелательных реакций

Если не указано иначе, показатели частоты рассчитывали на основании нежелательных реакций, выявленных на протяжении 5-летнего клинического исследования фазы III, включавшего 9366 женщин в постменопаузе, страдавших операбельным раком молочной железы. Если не указано иначе, частоту нежелательных реакций в группе сравнения не учитывали, также не учитывали оценку исследователя возможной причинной взаимосвязи между явлением и препаратом.

Нежелательные реакции классифицированы по частоте развития следующим образом:

очень частые ($\geq 1/10$);

частые ($\geq 1/100$ и $< 1/10$);

нечастые ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$);

редкие ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1000$);

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 (обычно с показателями от 80 000 до 90 000/мкл, и иногда менее).

Редкие: агранулоцитоз¹, нейтропения¹.

Очень редкие: тяжелая нейтропения, панцитопения³.

Нарушения со стороны нервной системы

Частые: помрачение сознания, головная боль, сенсорные нарушения (включая парестезию и дисгевзию).

Нарушения со стороны органа зрения

Частые: нарушения зрения (лишь частично обратимые) в результате катаракты, помутнения роговицы (редко) и (или) ретинопатии. Риск развития катаракты увеличивается с продолжительностью терапии тамоксифеном.

Редкие: нейропатия зрительного нерва¹, неврит зрительного нерва (в небольшом количестве случаев развивалась слепота).

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 кожи и подкожных тканей

Очень частые: кожная сыпь (в том числе редкие сообщения о многоформной эритеме¹, синдроме Стивенса–Джонсона¹, буллезном пемфигоиде¹).

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

Редкие: кожный васкулит¹, токсический эпидермальный некролиз.

Очень редкие: кожная красная волчанка⁴.

Частота не установлена: обострение наследственного ангионевротического отека.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Частые: миалгия.

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, иногда с панкреатитом.

Нарушения со стороны сосудов

Частые: ишемические цереброваскулярные нарушения, судороги ног, тромбоэмболические нарушения, в том числе тромбоз глубоких вен, микрососудистый тромбоз и эмболия легочных сосудов. При сопутствующем применении химиотерапии риск тромбоэмболических нарушений увеличивается.

Нечастые: инсульт².

Общие расстройства и нарушения в месте введения

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

Редкие: боль в костях и в области пораженной ткани как ответ на терапию тамоксифеном в начале курса лечения¹.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Частые: изменения уровня ферментов печени, жировая дистрофия печени.

Нечастые: цирроз печени.

Редкие: холестаз¹, гепатит, желтуха, гепатоцеллюлярный некроз¹, гепатоцеллюлярные повреждения¹, тяжелая печеночная недостаточность. Некоторые случаи более тяжелых поражений печени заканчивались летальным исходом.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Очень частые: влагалищные выделения, нарушение менструального цикла вплоть до подавления менструации у женщин в пременопаузе³, влагалищное кровотечение.

Частые: зуд вульвы, увеличение миомы матки, пролиферативные эндометриальные изменения (новообразования в эндометрии, гиперплазия и полипы в эндометрии и реже эндометриоз¹).

Нечастые: рак эндометрия.

Современные данные свидетельствуют о том, что по мере увеличения длительности терапии тамоксифеном риск развития рака эндометрия повышается в 2–4 раза по сравнению с женщинами, не получающими тамоксифен.

Редкие: кисты яичников¹, саркома матки (в основном злокачественные мюллеровские смешанные опухоли), вагинальные полипы¹.

Врожденные, семейные и наследственные нарушения

Очень редкие: поздняя кожная порфирия⁴.

Травмы, отравления и осложнения процедур

Очень редкие: рецидив местных лучевых реакций в ранее облученной области.

¹ Данная нежелательная реакция не возникала в группе тамоксифена (n = 3904) в исследовании АТАС. О данной нежелательной реакции сообщалось из других исследований или из других источников. Частоту рассчитывали методом, где для точечной оценки использовали верхний предел 95% доверительного интервала (в расчете 3/х, где х — это общее число участников, т.е., 3/3094). Таким образом, 3/3094, что соответствует категории «редкие».

² На основании данных из исследования NSABP P-1.

³ Не на основании данных из исследования АТАС.

⁴ Эта реакция не наблюдалась в исследовании АТАС или других крупных клинических исследованиях. Частоту рассчитывали методом, где для точечной оценки использовали верхний предел 95% доверительного интервала (т.е., 3/х, где х — это общее число 33 201 пациентов в крупных клинических исследованиях). Таким образом, 3/33 201, что соответствует категории «очень редкие».

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

4.9. Передозировка

Симптомы передозировки

О передозировке у человека известно очень мало. При применении доз 160 мг/м² в сутки и выше наблюдались изменения ЭКГ (удлинение интервала QT), а при применении доз 300 мг/м² в сутки возникала нейротоксичность (тремор, гиперрефлексия, нестабильность походки и головокружение).

Теоретически передозировка может вызвать усиление антиэстрогенных нежелательных реакций. Исследования на животных показали, что тяжелая передозировка (в 100–200 раз по сравнению с терапевтической дозой) может также вызвать эстрогенные эффекты.

Лечение передозировки

Специфических антидотов не существует, лечение должно быть симптоматическим.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые и иммуномодулирующие средства; эндокринная терапия, гормональные антагонисты и взаимосвязанные антиэстрогенные средства, тамоксифен.

Код АТХ: L02BA01.

Тамоксифен конкурентно ингибирует связывание эстрогенов с цитоплазматическими рецепторами данного гормона. Это замедляет деление клеток в эстроген-чувствительных тканях. Так, при метастатическом раке молочной железы с наличием в опухолевой ткани рецепторов к эстрогену, в 50–60 % случаев наблюдается полная или частичная ремиссия, особенно в области метастазов в мягкие ткани или в кости. При отрицательном гормон-рецепторном статусе опухоли, и в частности метастазов, объективная ремиссия наблюдается лишь примерно в 10 % случаев.

У женщин с эстроген-положительными опухолями или опухолями с неустановленным рецепторным статусом на фоне адъювантной терапии тамоксифеном наблюдали значительно меньшее число рецидивов и более высокие показатели 10-летней выживаемости. При этом 5-летняя терапия оказывала значимо лучшее влияние по сравнению с терапией длительностью 1 или 2 года. Очевидно, что данное преимущество не зависит от возраста, наличия менопаузы, дозы тамоксифена и дополнительной химиотерапии.

Клинический опыт показывает, что тамоксифен у женщин в постменопаузе обеспечивает снижение уровня общего холестерина и уровней ЛПНП в крови на 10–20 %. Кроме того сообщалось о том, что препарат обеспечивает поддержание минеральной плотности кости у женщин в постменопаузе.

CYP2D6 генотип

Полиморфизм по активности изофермента CYP2D6 может обуславливать различия в достигаемом клиническом эффекте от лечения тамоксифеном. У медленных метаболизаторов по CYP2D6 может наблюдаться снижение терапевтического эффекта. В полной мере значимость этих данных для лечения тамоксифеном медленных метаболизаторов по CYP2D6 неизучена (см. разделы 4.4, 4.5 и 5.2).

Имеющиеся клинические данные позволяют предположить, что у пациенток, гомозиготных по аллелю нефункциональности CYP2D6, 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).

Дети и подростки

Было выполнено неконтролируемое исследование с участием гетерогенной группы из 28 девочек в возрасте от 2 до 10 лет, страдающих синдромом Мак Кьюна-Олбрайта, которые получали препарат в дозе 20 мг один раз в сутки на протяжении периода до 12 месяцев. Среди пациенток, сообщавших о влагалищном кровотечении до начала периода исследования, 62 % (13 из 21 пациентки) сообщали об отсутствии кровотечения на протяжении первых 6 месяцев исследования и 33 % (7 из 21 пациентки) сообщали об отсутствии влагалищного 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Тамоксифен хорошо всасывается. После приема внутрь однократной дозы максимальная концентрация в сыворотке достигается в течение 4–7 ч.

Тамоксифен в значительной степени (98 %) связывается с белками плазмы крови. Средняя величина конечного периода полувыведения из плазмы крови составляет 7 суток. Тамоксифен интенсивно метаболизируется преимущественно ферментом CYP3A4 до N-десметил-тамоксифена и затем с участием CYP2D6 до другого активного метаболита 4-гидрокси-N-десметил-тамоксифена (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.

Основной метаболит в сыворотке, N-десметил-тамоксифен, и другие метаболиты обладают практически такой же антиэстрогенной активностью, как и исходное вещество. Тамоксифен и его метаболиты накапливаются в печени, легких, головном мозге, поджелудочной железе, коже и костях. 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.

Выведение происходит в основном с каловыми массами в виде метаболитов.

Дети и подростки

В неконтролируемом исследовании с участием группы из 28 девочек в возрасте от 2 до 10 лет, страдающих синдромом Мак Кьюна–Олбрайта, препарат назначали в дозе 20 мг один раз в сутки на протяжении периода до 12 месяцев. При этом наблюдалось зависимое от возраста снижение клиренса с вплоть до 50%-ным увеличением экспозиции у более молодых участниц по сравнению со взрослыми.

5.3. Доклинические данные по безопасности

Исследования хронической токсичности длительностью 15 месяцев выполнялись на крысах и мышах. У этих видов животных наблюдались гистопатологические признаки нарушений репродуктивных органов, которые можно объяснить фармакологическими свойствами тамоксифена, и которые обычно имели обратимый характер. Кроме того, наблюдалось развитие катаракты.

Исследования в различных *in vivo* и *in vitro* системах подтвердили, что тамоксифен после активации в печени приобретает генотоксический потенциал. В долгосрочных исследованиях наблюдалось образование опухолей печени у крыс и опухолей половых желез у мышей. Клиническая значимость этих данных не ясна.

Доклинические и клинические данные свидетельствуют о наличии повышенного риска образования опухолей эндометрия.

На основании наличия антиэстрогенной активности считается, что тамоксифен угнетает овуляцию и репродуктивный цикл у самок крыс. После отмены тамоксифена фертильность восстанавливалась в течение нескольких недель.

Влияние на развитие и репродуктивную функцию у потомства крыс от матерей, получавших ранее тамоксифен, не выявлено.

Тамоксифен в низких концентрациях препятствует имплантации, а в дозах свыше 2 мг/кг/сутки вызывает выкидыш. Исследования эмбриотоксичности на нескольких видах животных не выявили признаков тератогенного действия. У кроликов при применении доз 0,5 мг/кг/сутки наблюдалась гибель эмбриона.

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 изменения в репродуктивных органах. У самцов крыс после кратковременного и длительного введения препарата наблюдалось снижение массы семенников и спермиогенеза, вызванного подавлением секреции гонадотропина в гипофизе.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат
Натрия крахмала гликолят
Повидон (коллидон 25)

Целлюлоза микрокристаллическая
Магния стеарат
Титана диоксид
Гипромеллоза
Макрогол 4000

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

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

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержимое первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере.

По 3 блистера вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Специальные требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Сандоз Фармасьютикалз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Салютас Фарма ГмбХ, Отто-фон-Герике Аллее 1, 39179 Барлебен, Германия — компания группы «Сандоз».

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Не применимо.

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: не применимо.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): не применимо.

10. ПЕРЕСМОТР ТЕКСТА

Июль 2024 г.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.