

**Кратка характеристика на продукта  
Тамоксифен, таблетки 10 mg, 20 mg**

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към 4039/4040/21.07.03, разрешение за употреба №	
633/41-07-03	<i>[Signature]</i>

**1. Търговско име на лекарствения продукт**

**Tamoxifen**

**2. Количествен и качествен състав**

Лекарствено вещество: Tamoxifen Citrate, съответстващ на 10 mg, респективно 20 mg Tamoxifen

**3. Лекарствена форма**

Филмирани (покрити с воден филм) таблетки 10 mg, 20 mg

**4. Клинични данни**

**4. 1. Показания**

Палиативно лечение на хормонално зависими тумори, като метастатичен рак на гърдата.

**4. 2. Дозировка и начин на употреба**

Дозата за започване на лечението е 20 mg дневно, ако е необходимо, разделена на 2 приема по 10 mg. Ако не се забележи ефект в рамките на 1 месец, дозата може да бъде повишена до 40 mg дневно, или като еднократна доза, или разделена на 2 приема за деня.

**4. 3. Противопоказания**

Тамоксифен е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към тамоксифен или към някое от помощните вещества на лекарствения продукт.

Тамоксифен е противопоказан при бременност.

Пациентки, които не са в менопауза, трябва да бъдат внимателно изследвани преди започване на лечението с тамоксифен, за да се изключи евентуална бременност.



#### 4. 4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки

##### Специални предупреждения

Менструацията може да бъде потисната в част от пациентките в предменопауза, които употребяват тамоксифен за лечение на рак на гърдата.

След започване на лечението може да се появи обостряне в развитието на карцинома на гърдата. Това може да бъде съпътствано от локална болка (специално при костни метастази), уголемяване на тумора и еритема на поразените от карцинома области. Тези симптоми могат да бъдат реакция на добрия отговор и в този случай симптомите ще изчезнат спонтанно.

При пациенти с костни метастази може да се развие хиперкалциемия по време на лечението. В този случай е необходимо дозата да се коригира (да се намали или временно прекъсне) и нежеланите лекарствени реакции да се лекуват симптоматично.

Докладвано е повишение на случаите с ендометриални промени, свързани с дълготрайно лечение с тамоксифен, като хиперплазия, полипи и карциноми. Приема се, че тези промени са свързани с естрогенните характеристики на тамоксифена. Ако пациентка, лекувана с тамоксифен, се оплаква от ненормално вагинално кръвотечение, необходимо е незабавно да се направи по-нататъшно изследване.

Докладвани са увреждания на очите, включително корнеални промени, катаракта и ретинопатия при пациенти, получаващи тамоксифен. Офталмологично изследване трябва да бъде извършено преди започването на лечението с тамоксифен, както и при промяна в зрението по време на лечението.

Има наличие на литературни данни относно повишена честота на тромбоемболизъм, включително дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия, при лечение с тамоксифен, поради което е необходимо особено внимание и строга преценка на съотношението риск/полза при лечение на пациенти с прекарани тромбоемболични събития.

##### Специални предпазни мерки

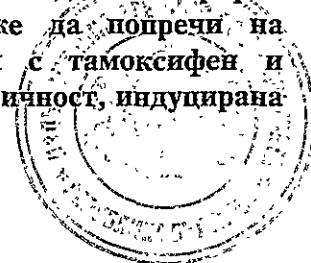
Тамоксифен трябва да се използва с внимание при пациенти с левкопения или тромбоцитопения. При пациентите, получаващи това лекарство, трябва да се извършва периодично пълно изброяване на кръвните клетки, включително изброяване на тромбоцитите.

Трябва също така да се проследяват периодично тестовете за чернодробната функция.

Поради получаването на не чести съобщения за промени в липопротеините при пациенти, получаващи тамоксифен, включително тежки случаи на подчертана хиперлипидемия, препоръчва се периодично мониториране на серумните триглицериди и холестерола по време на тамоксифенова терапия при пациенти с предшестваща хиперлипидемия.

#### 4. 5. Лекарствени и други взаимодействия

Когато тамоксифен се употребява в комбинация с антикоагуланти от кумаринов тип (напр. warfarin), може да се появи значимо покачване на антикоагулантния ефект. Когато се започва такава комбинация се препоръчва пациентът да бъде мониториран много внимателно. Съвместното прилагане с естрогени може да попречи на терапевтичния ефект на тамоксифен. Едновременна терапия с тамоксифен и алопуринол може да доведе до повишаване на чернодробната токсичност, индуцирана от алопуринол.



Метаболизмът на черния дроб може да бъде повлиян от едновременната употреба на тамоксифен и други онкологични лекарства (като аминоклутетемид и медроксипрогестерон ацетат).

Има наличие на литературни данни, че при приложение на тамоксифен в комбинация с цитостатици, съществува повишен риск от възникване на тромбоемболизъм.

**Тамоксифен/Бромокриптин:** Отбелязано е покачване на серумните концентрации на тамоксифен при пациенти, получаващи едновременно бромокриптин и тамоксифен.

**Взаимодействия с диагностични тестове**

*Естроген-рецепторно определяне*

Поради това, че елиминирането на тамоксифен и неговите метаболити е удължено, могат да се получат фалшиво негативни определяния на естрогенните рецептори, ако определянето е проведено твърде скоро след прекъсването на тамоксифенова терапия. За да се избегне тази възможност, се препоръчва да се отложат определянията на естрогенните рецептори за 4-6 седмици след прекъсване на лекарствения прием.

*Тестове за тиреоидната функция*

Повишени серумни концентрации на тироксин, които не са били придружени с признаци и симптоми на клиничен хипертиреозидизъм и могат да се обяснят чрез повишаване на тироксин-свързващия глобулин, са намерени при малък брой постменопаузални жени, получаващи тамоксифен.

#### 4. 6. Бременност и кърмене

Бременността е противопоказана по време на лечение с тамоксифен, което значи, че при предменопаузални пациентки бременността трябва да бъде изключена. Жените трябва да бъдат информирани, че не трябва да забременяват когато употребяват тамоксифен; ако те са сексуално активни, трябва да използват бариерен тип или други нехормонални контрацептивни методи. Жените трябва да бъдат информирани за потенциалните рискове за плода, ако забременеят по време, или в рамките на 2 месеца след преустановяване на лечението с тамоксифен. Направени са малък брой доклади относно спонтанни аборти, фетални аберации и смърт на плода, след като жени са употребявали тамоксифен; причинна връзка, обаче, не е била установена.

Не се знае дали тамоксифен се екскретира в млякото от гърдите. Следователно, не се препоръчва кърмене по време на лечение с тамоксифен.

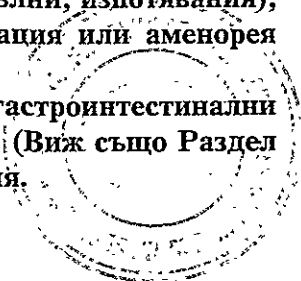
#### 4. 7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Няма доказателства, че употребата на тамоксифен причинява увреждане на възможността да се шофира и да се работи с машини. Ако обаче се появят нежелани лекарствени реакции като замайване и визуални нарушения, това може да има негативно въздействие върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4. 8. Нежелани лекарствени реакции

Обикновено нежеланите лекарствени реакции на тамоксифен са леки и са свързани с антиестрогенните ефекти, като вазомоторни ефекти (т.е. горещи вълни, изпотявания), вагинално кръвотечение, сърбеж на вулвата, нередовна менструация или аменорея (виж също Раздел 4.4.).

Други общи нежелани лекарствени реакции са например: гастроинтестинални оплаквания (напр. гадене и/или повръщане), туморно "обостряне" (Виждат се също Раздел 4.4.), замайване, обрив по кожата, задръжка на течности и алопеция.



Когато такива нежелани реакции са тежки, възможно е да бъдат намалени чрез намаляване на дозата, без да се губи контрола върху заболяването.

При пациенти с костни метастази съществува възможността за развитие на хиперкалциемия.

Докладвани са тромбоцитопения и левкопения, в редки случаи-неутропения.

Докладвани са понякога случаи на визуални разстройства, като промени в корнеята, катаракта и ретинопатия.

Докладвани са рядко овариални кисти.

Докладвани са понякога случаи на тромбоемболични усложнения по време на терапия с тамоксифен.

Употреба на тамоксифен е свързана с промени и разстройства в чернодробната функция и понякога с по-тежки чернодробни нарушения, като мастна дегенерация на черния дроб, холестаза и хепатит.

Честа нежелана реакция е хипертриглицеридемията, понякога с панкреатит. При пациенти с фамилна хиперлипидемия рискът от поява на тази нежелана реакция е по-висок. При терапия с тамоксифен са наблюдавани пролиферативни промени в ендометриума, като ендометриална хиперплазия, полипи и малигнени тумори на ендометриума. Според настоящите данни, рискът от карцином на ендометриума е 2 до 4 пъти по-висок при продължително лечение с тамоксифен, отколкото при жени, нелекувани с тамоксифен.

Докладвани са също така нежелани лекарствени реакции като депресия, главоболие, замаяност, умора, лека артралгия или артрит.

#### 4. 9. Предозиране

Не са докладвани случаи на хронично или остро предозиране. Поради теоретични причини се очаква, че предозирането трябва да повишава по-рано споменатите антиестрогенни нежелани лекарствени реакции. В експериментални проучвания у животни е било намерено, че екстремното предозиране (100-200 пъти над препоръчаната дневна доза) може да причини естрогенни ефекти. Няма специфичен антидот за предозирането. Лечението трябва да бъде симптоматично.

### 5. Фармакологични данни

#### 5. 1. Фармакодинамични свойства

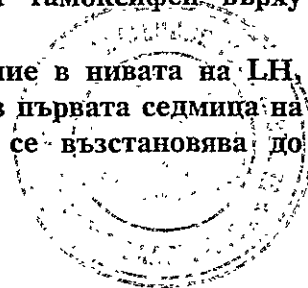
Фармакотерапевтична група: Антиестрогени

АТС код: L02BA01

Тамоксифен е нестероиден трифенилетилен дериват, който обикновено се проявява като естрогенен антагонист. При хората тамоксифен има главно антиестрогенна активност. В някои тъкани или органи, обаче, (кости и хипофиза) тамоксифен упражнява също така някои естрогенни активности.

Механизмът на действие не е напълно познат. Ин витро проучвания внушават директна връзка с естрогенния рецептор, което предизвиква нарушена РНК транскрипция и потисната клетъчна пролиферация. Потиснатата клетъчна пролиферация е причинена също така от въздействието на тамоксифен върху растежни фактори (TGF $\alpha$  и TGF $\beta$ , GF1).

При постменопаузални жени тамоксифен предизвиква намаление в нивата на LH, FSH и пролактин. Това намаление не е клинично значимо. През първата седмица на лечението нивото на GnRH също намалява, но това ниво се възстановява до



началното ниво. При постменопаузални жени тамоксифен не повлиява плазменото ниво на естрогените.

По време на лечение с тамоксифен при предменопаузални жени, концентрациите на естрогените и прогестерона могат да се повишат. След лечението тези нива намаляват отново до нивата при започването на терапия.

Афинитетът на естествените естрогени към естрогенните рецептори е много по-висок отколкото афинитета на тамоксифена. Позитивният ефект при предменопаузални пациентки наблюдаван в няколко експеримента, обаче, показва че нивата на тамоксифена в кръвта, достигнати при нормално дозиране, са достатъчни да поддържат ефективна естрогенна блокада.

Тамоксифен причинява покачване на стероидните и тироксинсвързващи протеини. Това може да въздейства върху концентрациите на кортизола и тиреоидните хормони. Освен това, тамоксифен понижава плазмените нива на антитромбин-III и холестерола, като най-силното понижение е наблюдавано при LDL-холестерол.

## 5. 2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция:

Тамоксифен се абсорбира бързо след орално приложение като достига максимални серумни концентрации в рамките на 3-7 часа.

### Разпределение:

Тамоксифен се свързва почти напълно към плазменните протеини (>98%). Тъканното свързване е също силно, което прави явния обем на разпределение много голям. Равновесно състояние се постига след прилагане в течение на приблизително 4 седмици. С това се наблюдават големи интериндивидуални вариации в плазмените концентрации.

### Биотрансформация:

Тамоксифен се метаболизира в голяма степен в черния дроб, където се формират активни биотрансформационни продукти. Най-важните метаболитни пътища са дезметилация до N-дезметилтамоксифен и хидроксилация до 4-хидрокситамоксифен, които ще бъдат конвертирани през междинни продукти в конюгати.

### Елиминация:

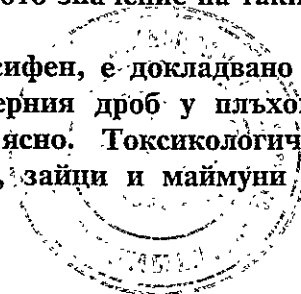
Екскрецията е бавна; тамоксифен се екскретира главно като конюгати и почти не в непроменена форма.

Тамоксифен се екскретира главно чрез изпражненията (50%) и в по-малка степен чрез бъбреците (15%). Екскрецията през жлъчката е също наблюдавана. Елиминационната фаза е бифазна с един начален  $t_{1/2}$  от 7-14 часа и елиминационен  $t_{1/2}$  - поне 7 дни. За да се елиминират тамоксифен и неговите метаболити от серума са необходими няколко седмици, а за да се прочистят тъканите от него са необходими няколко месеца.

## 5. 3. Предклинични данни за безопасност

Тамоксифен не предизвиква директни мутации в никой от *in vitro* и *in vivo* тестовете; при някои тестове, обаче, той наистина причинява увреждания на ДНК (ДНК притегляния у плъхове, ДНК поправки, микроядра). Клиничното значение на такива резултати не е известно.

В дългосрочни изследвания на животни, третирани с тамоксифен, е докладвано за появата на тумори на гонадите у мишки и тумори на черния дроб у плъхове. Клиничното значение на тези находки все още не е ясно. Токсикологични изследвания с тамоксифен върху репродукцията у плъхове, зайци и маймуни не



откриват тератогенен потенциал. Тамоксифен е бил тестван на модели с гризачи, за да се изучи феталното развитие на репродуктивните органи. Промените, които са били наблюдавани при тези тестове, са били подобни на тези, причинени от естрадиол, етинил естрадиол, кломифен и диетилстилбестрол (DES).

Макар че клиничното значение на тези промени в моделите с гризачи не е известно, някои от тези промени-специално вагиналната аденоза-са подобни на онези, наблюдавани у млади жени, които са били изложени на въздействието на DES in utero.

Ако са изложени на въздействието на DES in utero, млади жени имат 1:1000 шанс да придобият светлоклетъчен вагинален или цервикален карцином. Само един малък брой от бременни жени е бил изложен на действието на тамоксифен. Относно младите жени, които са били изложени на действието на тамоксифен in utero трябва да се отбележи, че до сега не са докладвани случаи, при които това въздействие да е предизвикало вагинална аденоза или светлоклетъчен вагинален или цервикален карцином. Трябва да се отбележи, обаче, че проследяването е едновременно твърде кратко и твърде ограничено, за да определи дали такива промени могат да се появят като резултат от излагане на въздействието.

## 6. Фармацевтични данни

### 6. 1. Списък на помощните вещества и техните количества

КОМПОНЕНТ	10 МГ ТАБЛЕТКИ	20 МГ ТАБЛЕТКИ
Mannitol USP/BP	94.9 мг	189.8 мг
PVP K-30 (Povidone USP/BP)	3.0 мг	6.0 мг
Purified Water USP/BP	*	*
Sodium Starch Glycolate NF/BP	4.8 мг	9.6 мг
Aerosil 200 (Colloidal Silicon Dioxide NF)	0.9 мг	1.8 мг
Magnesium Stearate NF/BP	1.2 мг	2.4 мг
Opadry Y-1-7000H	2.0 мг	4.0 мг

\*Участва само като ексципиент

### 6. 2 Физикохимични несъвместимости

Няма.

### 6. 3. Срок на годност

10 мг – 5 години

20 мг – 5 години

Лекарството да не се използва след изтичане на срока на годност, означен върху опаковката.

### 6. 4. Специални условия на съхранение

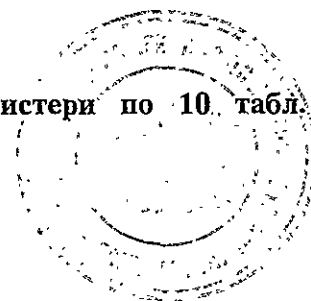
Да се съхранява на хладно, сухо място при температура до 27°C.

Да се пази от светлина.

Лекарството да се съхранява на място, недостъпно за деца.

### 6. 5. Данни за опаковката

Лекарственият продукт се доставя в алуминиеви/PVDC блистери по 10 табл. Опаковка-с 30 броя таблетки.



**6. 6. Препоръки при употреба**

Няма.

**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Притежател на разрешението за употреба (Marketing Authorization Holder) и  
Производител

ТЕВА ФАРМАЦЕВТИЧНИ ИНДУСТРИИ АД  
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD  
5 Basel St.  
P.O.Box 3190  
Petach Tiqva  
Israel 49131

**8. Регистрационен номер в Регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ**

№ 000 0001 за Тамоксифен табл. 10 mg

№ 000 0002 за Тамоксифен табл. 20 mg

**9. Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт в Р.  
България — 09.11.1995**

**10. Дата на (частична) актуализация на текста — 18.11.2002**

