

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tamoxifen 20 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena tablete satur 30,4 mg tamoksifēna citrāta, kas atbilst 20 mg tamoksifēna (*Tamoxifenum*).

Satur laktozes monohidrātu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

Baltas, apaļas, abpusēji izliektas neapvalkotas tabletes ar skaitli 20 vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Krūts vēzis.

4.2 Devas un lietošanas veids

20 mg dienā, dalot vienā vai divās reizēs devās. Atbildes reakcija parasti tiek sasniegta ne ātrāk par 2-3 mēnešiem. Skatīt arī apakšpunktu 4.4.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret tamoksifēnu vai jebkuru no palīgvielām.

Grūtniecība un zīdīšanas periods.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja sieviete premenopauzē krūts vēža terapijai lieto tamoksifēnu, menstruācijas var izzust vai kļūt neregulāras.

Sievietes fertīlā vecumā pirms terapijas uzsākšanas jāizmeklē, lai izslēgtu grūtniecību.

Pacienti ar kaulu metastāzēm pirmo terapijas nedēļu laikā rūpīgi jānovēro, jo var attīstīties hiperkalciēmija. Ja parādās hiperkalciēmija, jāveic atbilstoši pasākumi; smagākos gadījumos jāpārtrauc tamoksifēna lietošana.

Pacientiem, kas lieto tamoksifēnu, ziņots par redzes traucējumiem, ieskaitot radzenes izmaiņas, kataraktu un retinopātiju. Pacientiem, kas lieto tamoksifēnu, obligāti jāveic atkārtotas oftalmoloģiskas pārbaudes. Vairums oftalmoloģisko blakusparādību izzūd pēc tamoksifēna lietošanas pārtraukšanas.

Saistībā ar tamoksifēna terapiju ir novērota paaugstināta endometrija izmaiņu, tai skaitā hiperplāziju, polipu, dzemdes fibromu, endometrija vēža un dzemdes sarkomas, sastopamība. Pacientēm, kas saņem tamoksifēna terapiju, regulāri jāveic ginekoloģiska izmeklēšana, lai izslēgtu iespējamās endometrija bojājumus. Pacientēm, kas lieto tamoksifēnu, nekavējoties jāizmeklē jebkura patoloģiska maksts asiņošana.

Klīniskajos pētījumos ir novērots 2 līdz 3 reizes paaugstināts venozās trombembolijas risks. Risks paaugstinās īpaši pēc lielām operācijām vai ilgstošas imobilizācijas laikā. Visām pacientēm pirms ārstēšanas rūpīgi jāapsver ieguvuma un venozās trombembolijas riska līdzsvars, pacientiem ar venozu trombemboliju anamnēzē vai tās risku ārstēšanā jāievēro piesardzība un regulāri jākontrolē. Pacienti jāinformē par paaugstinātu risku un jāiesaka nekavējoties informēt ārstu par trombembolijas pazīmēm. Ja pacientam parādās venozas trombembolijas simptomi, tamoksifēna lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša antitrombotiska terapija. Lēmumam par tamoksifēna atsākšanu jā pamatojas uz pacienta vispārējā riska izvērtējumu. Var apsvērt profilaktisku antikoagulantu lietošanu.

Ilgstošos kancerogēneses pētījumos ar grauzējiem tamoksifēnam konstatēja hepatokancerogēnas īpašības. Arī klīniskos pētījumos ar tamoksifēnu konstatēti hepatocelulāras karcinomas gadījumi. Pētījumu rezultāti liecina par paaugstinātu kuņģa un zarnu trakta vēža incidenci saistībā ar tamoksifēna lietošanu krūts vēža terapijai. Pacientiem, kas lieto tamoksifēnu, regulāri jākontrolē trombocītu skaits, kalcija līmenis asinīs, aknu un nieru funkciju rādītāji.

Sievietēm ar estrogēnu receptoru pozitīvu krūts vēzi un negatīviem mezgliem pēc limfadenektomijas vai mastektomijas un staru terapijas iesaka ierobežot adjuvanto terapiju ar tamoksifēnu maksimāli līdz 5 gadiem.

Tamoxifen 20 mg tablete satur 103,1 mg laktozes monohidrāta. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pastāv mijiedarbība starp antiestrogēniem un kumarīna tipa antikoagulantiem (piemēram, varfarīnu), kas var izraisīt būtisku antikoagulantu efekta palielināšanos.

Zāles, kas samazina kalcija renālo ekskrēciju, piemēram, tiazīdu diurētiskie līdzekļi, var paaugstināt hiperkalciēmijas risku.

Ziņots par diviem gadījumiem, kad vienlaikus tamoksifēna un tegafūra lietošana izraisīja hronisku aktīvu hepatītu un aknu cirozi.

Lietojot vienlaicīgi ar citostatiskiem līdzekļiem ievērojami paaugstinās venozas trombembolijas risks.

Tā kā tamoksifēnu metabolizē citohroms P450 3A4, nozīmējot vienlaicīgi ar šo enzīmu inducējošām zālēm, piemēram, rifampicīnu, var pazemināties tamoksifēna līmenis. Lietojot vienlaicīgi ar estrogēnus saturošiem hormonāliem līdzekļiem, iespējama abu zāļu iedarbības samazināšanās. Vienlaicīga terapija ar bromokriptīnu paaugstina tamoksifēna un tā aktīvā metabolīta N-demetiltamoksifēna līmeni serumā.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Tamoksifēnu nedrīkst lietot grūtniecības un zīdīšanas laikā.

Pirms tamoksifēna terapijas uzsākšanas jāizslēdz grūtniecība. Ziņots par tamoksifēna izraisītiem spontāna aborta gadījumiem, iedzimtiem defektiem un augļa nāvi saistībā ar tamoksifēna lietošanu. Sievietēm tamoksifēna

terapijas laikā un vismaz divas mēnešus pēc tamoksifēna pārtraukšanas jālieto nehormonāla kontracepcijas metode.

Nav zināms vai tamoksifēns izdalās ar mātes pienu. Pirms terapijas sākuma zīdīšana jāpārtrauc.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tamoksifēns neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības parasti ir salīdzinoši vieglas un tikai retos gadījumos pietiekami smagas, lai būtu nepieciešams pārtraukt zāļu lietošanu.

Saistībā ar tamoksifēna lietošanu visbiežāk novēro blakusparādības, ko izraisa zāļu antiestrogēniskā iedarbība: karstuma viļņus, maksts asiņošanu vai izdalījumus, slikto dūšu, vemšanu, vulvas niezi, izsitumus un sausu ādu.

Ne tik bieži vai retāk ziņots par tādām blakusparādībām, kā "neskaidra" galva, reibonis, šķidruma aizture organismā, galvassāpes un alopēcija. Ziņots arī par sāpēm vēderā, sāpju pastiprināšanos kaulos un audzēja apvidū, nogurumu, klepu, mentālu depresiju, apjukumu, anoreksiju un aizcietējumu, multiformo eritēmu.

Var novērot tromboflebīta un trombembolijas riska paaugstināšanos. Var novērot pārejošas trombocitopēnijas un hemorāģijas epizodes. Dažiem pacientiem ar kaulu metastāzēm terapijas sākumā var attīstīties hiperkalciēmija.

Ziņots arī par hipertrigliceridēmiju.

Pacientēm premenopauzē tamoksifēns izraisa amenoreju vai neregulāras menstruācijas. Ziņots par atgriezenisku cistisku olnīcu tūsku.

Var novērot neskaidru redzi, redzes asuma zudumu, radzenes apduļķojumu, retinopātiju un kataraktu, redzes nerva neirītu.

Ziņots par paaugstinātu endometrija izmaiņu incidenci saistībā ar ilgstošu tamoksifēna terapiju, tai skaitā hiperplāziju, polipiem, dzemdes fibromu un endometrija vēzi.

Reta nevēlama blakusparādība ir dzemdes sarkoma.

Tamoksifēna terapija saistīta ar aknu enzīmu izmaiņām, aknu taukaino distrofiju un retos gadījumos ar daudz smagākām aknu patoloģiskām novirzēm.

Retos gadījumos tamoksifēns var izraisīt sekojošas blakusparādības: angioneirotisko tūsku, Stīvensa-Džonsona sindromu, bullozo pemfīgoīdu, leukopēniju (kopā ar trombocitopēniju un anēmiju), neitropēniju, intersticiālu pneimonītu, paaugstinātas jutības reakcijas.

Skatīt apakšpunktu 4.4.

4.9 Pārdozēšana

Nav ziņu par akūtas pārdozēšanas gadījumiem cilvēkam. Teorētiski pārdozēšana varētu izraisīt antiestrogēnu iedarbības izraisīto blakusparādību pastiprināšanos. Specifisks antidots nav pieejams, tāpēc terapija ir simptomātiska.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Antiestrogēni, ATĶ kods: L02BA01

Tamoksifēns ir nesteroids antiestrogēnu līdzeklis krūts vēža ārstēšanai. Tamoksifēns citoplazmā konkurē ar estrogēniem par receptoru saistīšanās vietām. Pretēji estrogēnu receptoru kompleksam tamoksifēna receptoru komplekss nestimulē DNS sintēzi kodolā, bet nomāc šūnu dalīšanos, kas normālas šūnu bojāejas rezultātā izraisa audzēja šūnu regresiju.

Tamoksifēns atzīts par efektīvu inoperabla krūts vēža terapijā vai recidīva gadījumā pēc operācijas vai ovarijskaidomas. To var lietot primārai terapijai estrogēnpozitīva krūts vēža ārstēšanai sievietēm postmenopauzē. Tomēr dažu pēdējo gadu laikā konstatēts, ka sievietēm premenopauzē tamoksifēnu var lietot kā alternatīvu ovarijskaidomai vai olnīcu apstarošanai.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Lietojot perorāli, tamoksifēns labi uzsūcas un metabolizējas par vairākiem metabolītiem. Maksimālo seruma koncentrāciju novēro 4-7 stundas pēc lietošanas. Tamoksifēna klīrenss ir bifāzisks ar iniciālu pusperiodu apmēram 11 stundas; tam seko lēns terminālais pusperiods 7 dienas. Zāles konjugātu veidā izdalās galvenokārt ar izkārnījumiem. Galvenais tamoksifēna metabolīts serumā ir N-desmetil-tamoksifēns.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Tamoksifēna akūtā toksicitāte ir zema; lietojot perorāli, LD-50 žurkām un pelēm ir vairāk nekā 2000 mg/kg. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām tamoksifēnam konstatēja kancerogēnu iedarbību uz aknām, bet, lietojot tādu pašu dozēšanas shēmu pelēm, aknu patoloģiju nekonstatēja. Pētījumos ar žurkām, ilgstoši lietojot tamoksifēnu, konstatēja kataraktu. Pētījumos ar žurkām konstatēja, ka tamoksifēns izraisa neoplastiskas izmaiņas endometrijā. Pelēm tamoksifēns izraisīja sugu specifisku estrogēnam līdzīgu iedarbību, bet ilgstošos pētījumos attiecīgi intersticiālo šūnu audzējus sēkliniekos un granulocītu audzējus olnīcās. Uzska, ka šī iedarbība ir mazsvarīga cilvēka drošībai, kur tamoksifēns darbojas galvenokārt kā antiestrogēns līdzeklis. Vairākos konvenciālos mutagēneses pētījumos tamoksifēnam nekonstatēja mutagēnisku aktivitāti. Tomēr žurku un pelu aknās pēc terapijas ar tamoksifēnu novēroja paaugstinātu DNS pieslēgumu (*adducts*) biežumu. Reproductīvos pētījumos konstatēja, ka tamoksifēns novērš grūtniecību. Maksimālās devās, kas nepārtrauca grūtniecību (līdz 2 mg/kg dienā), tamoksifēnam novēroja teratogēnisku iedarbību uz trušiem, bet žurkām konstatēja ribu anomālijas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kukurūzas ciete
Laktozes monohidrāts
Povidons
Magnija stearāts
Nātrija cietes glikolāts

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Balts augsta blīvuma polietilēna (ABPE) kontainers ar baltu polietilēna (ABPE) aizvākojumu (vāciņu).
Iepakojuma lielums: 100 tabletes

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Somija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

03-0191

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10.06.2003

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

08.10.2008