

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tamoxifeno Farmoz 10 mg tablety
Tamoxifeno Farmoz 20 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každá tableta Tamoxifeno Farmoz obsahuje 15,17 mg tamoxifen-citrátu, což odpovídá 10 mg tamoxifenu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Monohydrát laktózy - 111,02 mg

Každá tableta Tamoxifeno Farmoz obsahuje 30,34 mg tamoxifen-citrátu, což odpovídá 20 mg tamoxifenu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Monohydrát laktózy - 101,58 mg

Červeň Ponceau 4R (E124) - 0,19 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tamoxifeno Farmoz 10 mg tablety a Tamoxifeno Farmoz 20 mg tablety jsou indikovány k léčbě karcinomu prsu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a starší pacienti: Doporučená dávka je 20 mg až 40 mg denně podávaných v jedné nebo ve dvou dávkách. V počáteční fázi onemocnění se v současné době nedoporučuje, aby se léčba podávala po dobu kratší než 5 let. Optimální délka léčby dosud nebyla stanovena.

Pediatrická populace: Použití tamoxifenu u dětí se nedoporučuje, protože bezpečnost ani účinnost nebyly stanoveny (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Přípravek se podává perorálně.

4.3 Kontraindikace

Tamoxifeno Farmoz je kontraindikován v následujících případech:

- V případě hypersenzitivity na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;

- Přípravek Tamoxifeno Farnoz nesmí být podáván během těhotenství. U žen léčených tamoxifenem během těhotenství byl hlášen malý počet případů spontánního potratu, vrozených vad a úmrtí plodu, přestože kauzální souvislost s léčbou nebyla prokázána (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V souvislosti s léčbou tamoxifenem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), které mohou být život ohrožující nebo fatální. V době předepisování mají být pacienti informováni o známkách a příznacích těchto reakcí a mají být pečlivě sledováni z hlediska kožních reakcí. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, léčba tamoxifenem musí být okamžitě ukončena a má být zvážena alternativní léčba (podle potřeby). Pokud se u pacienta při užívání tamoxifenu rozvinula závažná reakce, jako je SJS nebo TEN, léčba tamoxifenem nesmí být u tohoto pacienta nikdy znovu zahájena.

U žen léčených tamoxifenem k léčbě karcinomu prsu, které jsou v premenopauze, dochází k potlačení menstruace.

S léčbou tamoxifenem byla spojena zvýšená incidence karcinomu endometria a děložního sarkomu (nejčastěji maligního smíšeného mezodermálního nádoru). Základní mechanismus není znám, ale může souviset s estrogenními vlastnostmi tamoxifenu. Všechny ženy, které užívají nebo v minulosti užívaly tamoxifen a které hlásí abnormální gynekologické příznaky, zejména abnormální vaginální krvácení, mají být neprodleně vyšetřeny.

Klinické studie provedené s tamoxifenem k léčbě karcinomu prsu prokázaly výskyt primárních nádorů v jiných lokalizacích než v endometriu a kontralaterálním prsu. Kauzální souvislost s tamoxifenem nebyla stanovena a klinický význam těchto pozorování zůstává nejasný.

Ve studiích u premenopauzálních žen léčených tamoxifenem za účelem snížení rizika karcinomu prsu nebo k léčbě karcinomu prsu bylo hlášeno snížení kostní minerální denzity. Premenopauzální ženy užívající Tamoxifeno Farnoz mají být poučeny o opatřeních k udržení zdraví kostí v souladu s místními klinickými doporučeními.

V jedné klinické studii byl zaznamenán zvýšený výskyt cévní mozkové příhody (CMP) u žen, které užívaly tamoxifen, ve srovnání se ženami, které dostávaly placebo (počet příhod: placebo 24; tamoxifen 34; incidence na 1 000 žen/rok: 1,43 u tamoxifenu oproti 1,00 u placeba; RR = 1,42; 95% CI: 0,82 až 2,51). Šest z 24 případů CMP ve skupině s placebem bylo považováno za hemoragického původu a 10 z 34 případů CMP ve skupině s tamoxifenem bylo klasifikováno jako hemoragické. Sedmáct z 34 případů CMP ve skupině s tamoxifenem bylo považováno za okluzivní a 7 bylo považováno za případy neznámé etiologie. Čtrnáct z 24 případů CMP ve skupině s placebem bylo považováno za okluzivní a 4 za případy neznámé etiologie. Tři případy CMP ve skupině s placebem a 4 případy CMP ve skupině s tamoxifenem byly fatální. Osmdesát osm procent případů CMP se vyskytlo u žen, kterým bylo v době randomizace alespoň 50 let. U žen, které užívaly tamoxifen, se případy CMP vyskytly v rozmezí od 1. do 63. měsíce (průměr = 30 měsíců) od zahájení léčby.

V metaanalýze údajů hlášených z klinických studií u karcinomu prsu za účelem hodnocení celkového rizika cévní mozkové příhody spojené s užíváním tamoxifenu, konkrétně ischemické CMP, bylo zjištěno, že ženy s karcinomem prsu léčené tamoxifenem měly o 82 % vyšší riziko ischemické CMP a o 29 % vyšší riziko jakékoli CMP, avšak absolutní riziko je nízké. Probíhají další studie, které mají lépe objasnit riziko CMP spojené s užíváním tamoxifenu.

Přípravek Tamoxifeno Farnoz může v doporučené dávce prodloužit QTc interval na elektrokardiogramu (EKG), zejména u pacientů se základními rizikovými faktory prodloužení QT intervalu, včetně pacientů se srdečními komorbiditami nebo pacientů, kteří jsou v současné době léčeni jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval (viz bod 4.5). U těchto pacientů se doporučuje monitorování EKG a hladin elektrolytů.

Při pozdní mikrochirurgické rekonstrukci prsu může tamoxifen zvýšit riziko mikrovaskulárních komplikací laloku.

V jedné nekontrolované klinické studii provedené u 28 dívek ve věku od 2 do 10 let s McCuneovým-Albrightovým syndromem, které užívaly 20 mg jednou denně po dobu až 12 měsíců, se průměrný objem dělohy po 6 měsících léčby zvětšil a po jednom roce studie se zdvojnásobil. Ačkoli výskyt tohoto nálezu odpovídá farmakodynamickým vlastnostem tamoxifenu, kauzální vztah nebyl stanoven (viz bod 5.1).

Tamoxifen je metabolizován v játrech a je potenciálně hepatotoxický; proto je třeba sledovat jaterní funkce (viz bod 4.8).

Publikované studie ukazují, že pomalí metabolizátoři CYP2D6 mají nižší plazmatické koncentrace endoxifenu, jednoho z nejdůležitějších aktivních metabolitů tamoxifenu (viz bod 5.2).

Současné podávané léčivé přípravky, které inhibují CYP2D6, mohou snižovat koncentraci aktivního metabolitu endoxifenu. Během léčby tamoxifenem je třeba se vyhnout užívání silných inhibitorů CYP2D6 (např. paroxetinu, fluoxetinu, chinidinu, cinakalcetu nebo bupropionu) (viz body 4.5 a 5.2).

U pacientů s hereditárním angioedémem může tamoxifen vyvolat nebo zhoršit příznaky angioedému.

Tamoxifeno Farmoz obsahuje laktózu.

Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami, jako jsou intolerance galaktózy, úplný deficit laktázy nebo malabsorpce glukózy a galaktózy, nemají tento lék užívat.

Tamoxifeno Farmoz 20 mg obsahuje barvivo Ponceau 4R.

Může způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pokud se tamoxifen používá v kombinaci s kumarinovými antikoagulancii, může dojít k významnému zvýšení antikoagulačního účinku. Při zahájení tohoto souběžného podávání se doporučuje pečlivé sledování pacienta.

Tamoxifeno Farmoz v doporučené dávce může prodloužit QTc interval na elektrokardiogramu (EKG) a současné užívání přípravku Tamoxifeno Farmoz s jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodloužují QT interval, může toto prodloužení ještě zesílit. Proto je v případě takové kombinace doporučena opatrnost a u těchto pacientů se doporučuje monitorování EKG a hladin elektrolytů (viz bod 4.4).

Při podávání tamoxifenu v kombinaci s cytotoxickými látkami se zvyšuje riziko tromboembolických příhod (viz bod 4.8).

Užívání tamoxifenu v kombinaci s inhibitorem aromatázy jako adjuvantní terapie neprokázalo zvýšenou účinnost ve srovnání s monoterapií tamoxifenem.

Hlavní známou metabolickou cestou tamoxifenu u člověka je demethylace katalyzovaná enzymy CYP3A4. V literatuře byla popsána farmakokinetická interakce s rifampicinem (induktorem CYP3A4) vedoucí ke snížení plazmatických koncentrací tamoxifenu. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

Publikované studie prokázaly farmakokinetickou interakci s inhibitory CYP2D6, při které dochází k 65–75% snížení plazmatických hladin jednoho nebo více aktivních metabolitů léčiva (např. endoxifenu). Některé studie prokázaly snížení účinnosti tamoxifenu při současném podávání SSRI (selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu). Současnému podávání silných inhibitorů

CYP2D6 (např. paroxetinu, fluoxetinu, chinidinu, cinakalcetu nebo bupropionu) je třeba se vyhnout, protože nelze vyloučit snížení účinnosti tamoxifenu (viz body 4.4 a 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Na základě zkušeností u člověka údaje naznačují, že tamoxifen může při podávání během těhotenství způsobit vrozené malformace. Byl zaznamenán malý počet případů spontánního potratu, vrozených vad a úmrtí plodu u žen léčených tamoxifenem během těhotenství, ačkoli kauzální souvislost s léčbou nebyla stanovena.

Reprodukční studie na zvířatech provedené u potkanů, králíků a opic ukázaly, že tamoxifen nevykazuje teratogenní potenciál.

V modelech vývoje reprodukčního systému plodu u hlodavců byl tamoxifen spojen se změnami podobnými těm, které způsobují ethinylestradiol, klomifen a diethylstilbestrol (DES). Přestože klinický význam těchto změn není znám, některé z nich, zejména vaginální adenóza, jsou podobné změnám, které byly pozorovány u mladých žen exponovaných DES, a u nichž je riziko vzniku světlolobuněčného karcinomu pochvy nebo děložního čípku přibližně 1:1 000. Tamoxifenu byl vystaven pouze malý počet těhotných žen. Nebylo hlášeno, že by tato expozice způsobila následnou vaginální adenózu nebo světlolobuněčný karcinom pochvy nebo děložního čípku u mladých žen vystavených tamoxifenu.

Přípravek Tamoxifeno Farmoz se nesmí podávat během těhotenství.

Ženám je třeba doporučit, aby během léčby přípravkem Tamoxifeno Farmoz neotěhotněly, a pokud jsou sexuálně aktivní, musí používat účinné antikoncepční metody.

Premenopauzální ženy musí být před zahájením léčby pečlivě vyšetřeny, aby bylo vyloučeno těhotenství.

Ženy musí být informovány o potenciálních rizicích pro plod v případě, že otěhotní během léčby tímto přípravkem nebo během dvou měsíců od ukončení léčby.

Kojení

Omezené údaje naznačují, že tamoxifen a jeho aktivní metabolity se vylučují do mateřského mléka a v průběhu času se hromadí v mateřském mléce; proto se užívání léku během kojení nedoporučuje.

Vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům na kojence je nutné rozhodnout, zda ukončit kojení nebo ukončit léčbu přípravkem Tamoxifeno Farmoz, s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Je nepravděpodobné, že by přípravek Tamoxifeno Farmoz ovlivňoval schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Neexistují žádné důkazy o tom, že by tamoxifen tyto činnosti ovlivňoval. Během užívání tamoxifenu však byla hlášena únava, a proto je třeba při řízení vozidel nebo obsluze strojů postupovat opatrně, dokud tyto příznaky přetrvávají.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny, jsou buď způsobeny antiestrogenním působením léčivého přípravku, tj. návaly horka, vaginální krvácení, vaginální sekrece a svědění vulvy, nebo jsou obecnější

povahy, jako jsou: gastrointestinální intolerance, bolest hlavy, závratě a příležitostně retence tekutin a alopecie.

Pokud jsou tyto účinky závažné, lze dávku snížit (v rámci doporučeného rozmezí), aniž by došlo ke ztrátě kontroly onemocnění.

Nežádoucí účinky spojené s tamoxifenem jsou uvedeny v tabulce 1.

Kategorie frekvencí byly stanoveny na základě počtu nežádoucích účinků hlášených ve studii fáze III provedené u 9 366 postmenopauzálních žen s operabilním karcinomem prsu léčených po dobu 5 let, a kromě specifických případů se nezohledňovala četnost výskytu ve srovnávací léčebné skupině ani to, zda je zkoušející považoval za související se studovaným lékem.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky hlášené u tamoxifenu		
Frekvence	Třídy orgánových systémů (SOC)	Nežádoucí účinek
Velmi časté ($\geq 1/10$)	Poruchy metabolismu a výživy	Zadržování tekutin
	Cévní poruchy	Návaly horka
	Gastrointestinální poruchy	Nevolnost
	Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kožní vyrážka
	Poruchy reprodukčního systému a prsu	Vaginální krvácení Výtok z pochvy
	Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava
Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Benigní, maligní a nespecifikované novotvary (včetně cyst a polypů)	Děložní fibromyomy
	Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie
	Poruchy imunitního systému	Reakce z přecitlivělosti
	Poruchy nervového systému	Cévní mozkové příhody Bolesti hlavy Závratě Senzorické poruchy (včetně parestzie a dysgeuzie)
	Oční poruchy	Katarakta Retinopatie
	Gastrointestinální poruchy	Zvracení Průjem Zácpa
	Poruchy jater a žlučových cest	Změny hladin jaterních enzymů Steatóza jater
	Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie
	Poruchy pohybového aparátu a pojivové tkáně	Křeče Myalgie
	Poruchy reprodukčního systému a prsu	Svědění vulvy Změny endometria (včetně hyperplazie a polypů)
	Diagnostické testy	Zvýšené hladiny triglyceridů
	Poruchy postihující více orgánových systémů	Tromboembolické příhody

		(včetně hluboké žilní trombózy, mikrovaskulární trombózy a plicní embolie)
Méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Benigní, maligní a nespecifikované novotvary (včetně cyst a polypů)	Karcinom endometria
	Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie Leukopenie
	Poruchy metabolismu a výživy	Hyperkalcemie (u pacientů s kostními metastázami)
	Oční poruchy	Poruchy zraku
	Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Intersticiální pneumonie
	Gastrointestinální poruchy	Pankreatitida
	Poruchy jater a žlučových cest	Cirhóza jater
Vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$)	Benigní, maligní a blíže neurčené novotvary (včetně cyst a polypů)	Sarkom dělohy (nejčastěji maligní smíšený mezodermální nádor) (a) Vaginální polyp (a) Vzplanutí nádoru (a)
	Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (a) Agranulocytóza (a)
	Poruchy nervového systému	Optická neuritida
	Oční poruchy	Změny rohovky Optická neuropatie (a)
	Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida Cholestáza (a) Jaterní selhání (a) Hepatocelulární poškození (a) Nekróza jater (a)
	Poruchy kůže a podkožní tkáně	Angioedém Stevensův-Johnsonův syndrom (a) Kožní vaskulitida (a) Bulózní pemfigoid (a) Erythema multiforme (a) Toxická epidermální nekrolýza (a)
	Poruchy reprodukčního systému a prsu	Endometrióza (a) Zvětšení ovariálních cyst (a) Vaginální polyp (a)
Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)	Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kožní lupus erythematoses (b)
	Vrozené, familiární a genetické poruchy	Porphyria cutanea tarda (b)
	Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reaktivace radiační reakce
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)	Poruchy kůže a podkožní tkáně	Exacerbace hereditárního angioedému
	Srdeční poruchy	Prodloužení QT intervalu
	Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Snížení kostní minerální denzity (u premenopauzálních žen)

(a) Tento nežádoucí účinek nebyl ve výše uvedené studii hlášen ve skupině s tamoxifenem (n=3 094); byl však hlášen v jiných klinických studiích a z jiných zdrojů. Četnost byla vypočítána s použitím horní

hranice 95% intervalu spolehlivosti pro odhadovanou hodnotu (na základě $3/X$, kde X představuje celkovou velikost souboru, např. 3 094). Vypočítá se jako $3/3\,094$, což odpovídá frekvenci „vzácné“.

(b) Tato událost nebyla pozorována v jiných větších klinických studiích. Četnost byla vypočítána s použitím horní hranice 95% intervalu spolehlivosti pro odhadovanou hodnotu (na základě $3/X$, kde X představuje celkový soubor 13 357 pacientů z největších klinických studií). Vypočítá se jako $3/13\,357$, což odpovídá frekvenci „velmi vzácné“.

Byly také hlášeny případy kožní vyrážky (včetně ojedinělých hlášení erythema multiforme, Stevensova-Johnsonova syndromu a bulózního pemfigoidu) a vzácně i hypersenzitivní reakce, včetně angioedému.

U pacientů s kostními metastázami se na začátku léčby vzácně vyvinula hyperkalcemie.

U pacientů užívajících tamoxifen byly hlášeny poruchy zraku, včetně vzácných případů změn rohovky a častých případů retinopatie. V souvislosti s podáváním tamoxifenu byly často hlášeny případy katarakty.

U pacientů užívajících tamoxifen byly hlášeny případy optické neuropatie a optické neuritidy a v malém počtu případů došlo ke vzniku slepoty.

U pacientů užívajících tamoxifen byly často hlášeny případy senzorických poruch (včetně parestezie a dysgeuzie).

Byly hlášeny případy děložních myomů, endometriózy a dalších abnormalit endometria, včetně hyperplazie a polypů.

U pacientů užívajících tamoxifen byl hlášen pokles počtu trombocytů (obvykle pouze na 80 000–90 000 na mm^3 , ale příležitostně i na nižší hodnoty).

Během podávání tamoxifenu byla pozorována leukopenie, někdy spojená s anémií a/nebo trombocytopenií. Ve vzácných případech byla hlášena neutropenie, někdy závažná, a ve velmi vzácných případech byly hlášeny případy agranulocytózy.

Existují důkazy o zvýšeném výskytu cévních mozkových příhod a tromboembolických příhod, včetně hluboké žilní trombózy, mikrovaskulární trombózy a plicní embolie během léčby tamoxifenem. Pokud je tamoxifen podáván v kombinaci s cytotoxickými látkami dochází ke zvýšení rizika tromboembolických příhod.

U pacientů léčených tamoxifenem byly často hlášeny křeče dolních končetin a myalgie.

Byly hlášeny méně časté případy intersticiální pneumonie.

Užívání tamoxifenu bylo spojeno se změnami hladin jaterních enzymů a se závažnějšími, někdy fatálními poruchami jater, včetně steatózy jater, cholestázy, hepatitidy, selhání jater, cirhózy a hepatocelulárního poškození (včetně jaterní nekrózy).

Často může být zvýšení hladin triglyceridů, v některých případech s pankreatitidou, spojeno s léčbou tamoxifenem.

Vzácně byl u žen léčených tamoxifenem pozorován nárůst ovariálních cyst.

U žen léčených tamoxifenem byly pozorovány vzácné případy vaginálních polypů.

S méně častým výskytem byly hlášeny případy karcinomu endometria a vzácně případy děložního sarkomu (nejčastěji maligního smíšeného mezodermálního nádoru) spojené s léčbou tamoxifenem.

Velmi vzácně byly u pacientek léčených tamoxifenem pozorovány případy kožního lupus erythematodes.

Velmi vzácně byly u pacientek léčených tamoxifenem pozorovány také případy porphyria cutanea tarda.

U pacientek užívajících tamoxifen byla velmi často hlášena únava.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Teoreticky by se předávkování mělo projevit zesílením výše uvedených nežádoucích účinků. Studie na zvířatech však ukázaly, že extrémní předávkování (100–200násobek doporučené denní dávky) může vyvolat estrogenní účinky.

V odborné literatuře bylo popsáno, že opakované podávání tamoxifenu ve standardních dávkách může být spojeno s prodloužením QT intervalu na EKG.

Neexistuje žádné specifické antidotum a léčba musí být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika a imunomodulační léčiva. Antiestrogeny.

ATC kód: L02BA01

Tamoxifen je nesteroidní antiestrogen, jehož základní strukturou je trifenylethylenové jádro a který vykazuje komplexní spektrum farmakologických účinků, jako antagonistu i jako agonistu estrogenu v různých tkáních.

U pacientů s karcinomem prsu působí tamoxifen primárně jako antiestrogen na úrovni nádoru tím, že blokuje vazbu estrogenu na estrogenové receptory.

U žen s karcinomem prsu s pozitivními estrogenovými receptory nebo s neznámým stavem estrogenových receptorů prokázala adjuvanční léčba tamoxifenem významné snížení recidivy onemocnění a zvýšení desetiletého přežití, s významně větším účinkem po 5 letech léčby než po 1 roce nebo 2 letech léčby. Zdá se, že tyto přínosy jsou do značné míry nezávislé na věku, menopauzálním stavu, dávce tamoxifenu a další chemoterapii.

V klinické praxi je známo, že u postmenopauzálních žen tamoxifen snižuje hladiny celkového cholesterolu a lipoproteinů nízké hustoty v krvi o 10–20 %. Kromě toho bylo hlášeno, že tamoxifen udržuje kostní minerální denzitu u postmenopauzálních žen.

Nekontrolovaná klinická studie byla provedena u heterogenní skupiny 28 dětí ve věku od 2 do 10 let s McCuneovým-Albrightovým syndromem, které užívaly 20 mg jednou denně po dobu až 12 měsíců. Z pacientek, které uváděly vaginální krvácení v období před zahájením studie, 62 % (13 z celkem 21 pacientek) neuvádělo krvácení během 6měsíčního období a 33 % (7 z celkem 21 pacientek) neuvádělo vaginální krvácení po dobu trvání studie. Průměrný objem dělohy se po 6 měsících léčby zvětšil a po jednom roce studie se zdvojnásobil. Přestože je tento jev v souladu s farmakodynamickými vlastnostmi tamoxifenu, kauzální vztah nebyl stanoven (viz bod 4.4). Nejsou k dispozici žádné dlouhodobé údaje o bezpečnosti u dětí a zejména nebyly studovány dlouhodobé účinky tamoxifenu na růst, pubertu a celkový vývoj.

Tamoxifen kompetuje s estrogeny, jako je estradiol, o vazbu na estrogenové receptory v různých tkáních, včetně prsní tkáně.

Typ polymorfismu CYP2D6 může být spojen s variabilitou klinické odpovědi na tamoxifen. Pomalí metabolizátoři mohou vykazovat sníženou odpověď na léčbu. Důsledky léčby u pomalých metabolizátorů CYP2D6 nejsou dosud zcela objasněny (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

Genotyp CYP2D6

Dostupné klinické údaje naznačují, že u pacientek homozygotních pro nefunkční alely CYP2D6 může dojít ke snížení účinnosti tamoxifenu v léčbě karcinomu prsu.

Dostupné studie byly provedeny převážně u postmenopauzálních žen (viz body 4.4 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Tamoxifen se po perorálním podání rychle vstřebává a maximálních sérových koncentrací dosahuje po 4–7 hodinách. Ustálených koncentrací (přibližně 300 ng/ml) je dosaženo po 4 týdnech léčby dávkou 40 mg denně.

Distribuce

Tamoxifen se silně váže na sérový albumin (>99 %).

Biotransformace

Tamoxifen se metabolizuje hydroxylací, demethylací a konjugací, což vede ke vzniku několika metabolitů s farmakologickým profilem podobným původní sloučenině, které přispívají k terapeutickému účinku.

Tamoxifen je metabolizován CYP3A4 na N-desmethyltamoxifen, který je následně metabolizován enzymem CYP2D6 na další aktivní metabolit: endoxifen. Koncentrace endoxifenu jsou o 75 % nižší u pacientů s chybějící aktivitou enzymu CYP2D6 než u pacientů s normální aktivitou CYP2D6. Podávání silných inhibitorů CYP2D6 snižuje sérové koncentrace endoxifenu přibližně ve stejném rozsahu.

Eliminace

Tamoxifen se vylučuje primárně stolicí a eliminační poločas je přibližně 7 dní u samotného léčiva a 14 dní pro hlavní metabolit, desmethyltamoxifen.

Pediatrická populace

V nekontrolované klinické studii, v níž dívky ve věku od 2 do 10 let s McCuneovým-Albrightovým syndromem užívaly 20 mg tamoxifenu jednou denně po dobu až 12 měsíců, bylo ve srovnání s dospělými pozorováno věkem podmíněné snížení clearance a zvýšení expozice (AUC) (s hodnotami až o 50 % vyššími u mladších pacientek).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Tamoxifen se v testech mutagenity *in vivo* a *in vitro* neprokázal jako mutagenní. Tamoxifen vykazoval genotoxické účinky v některých testech genotoxicity *in vivo* a *in vitro* na hlodavcích. V dlouhodobých studiích byly u myši léčených tamoxifenem zaznamenány nádory pohlavních žláz a u potkanů nádory jater. Klinický význam těchto údajů dosud nebyl stanoven.

Tamoxifen je léčivý přípravek, s nímž existují rozsáhlé klinické zkušenosti. Veškeré relevantní informace jsou uvedeny v tomto souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tamoxifeno Farmoz 10 mg

Kukuřičný škrob
Monohydrát laktózy
Povidon
Magnesium-stearát

Tamoxifeno Farmoz 20 mg

Kukuřičný škrob
Monohydrát laktózy
Povidon
Magnesium-stearát
Ponceau 4R

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety Tamoxifeno Farmoz 10 mg a 20 mg jsou baleny v blistrech OPA + PVC + AL/AL v baleních po 20 a 60 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

FARMOZ - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, n.º 2

Abrunheira
2710-228 Sintra
Portugalsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Registrační číslo: 4065298 – 20 tablet, 10 mg, blistr z OPA + PVC + AL/AL.

Registrační číslo: 4065397 – 60 tablet, 10 mg, blistr z OPA + PVC + AL/AL.

Registrační číslo: 4065496 – 20 tablet, 20 mg, blistr z OPA + PVC + AL/AL.

Registrační číslo: 4065595 – 60 tablet, 20 mg, blistr z OPA + PVC + AL/AL.

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. července 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 5. května 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Květen 2026