

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KESSAR 20 mg COMPRESSE

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

KESSAR 20 mg: tamoxifene citrato 30,4 mg, pari a tamoxifene 20 mg
Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato 103,1 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

KESSAR è indicato per il trattamento del carcinoma mammario.

Pazienti con una recente prova negativa per l'espressione dei recettori per gli estrogeni hanno minori probabilità di rispondere al farmaco.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose giornaliera raccomandata è normalmente di 20 mg di tamoxifene, somministrata in due dosi separate al giorno o in una singola dose giornaliera. Possono essere somministrati fino a 40 mg al giorno di tamoxifene, tuttavia non è stato dimostrato alcun vantaggio ulteriore.

Tale regime posologico è stato impiegato anche in pazienti anziane e, in alcuni casi, la terapia con KESSAR ha costituito l'unica forma di trattamento.

Popolazione pediatrica

L'uso di Kessar nei bambini non è raccomandato, in quanto la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

KESSAR è controindicato quale terapia preventiva in pazienti ad alto rischio di cancro mammario. KESSAR è controindicato in caso di carcinoma duttale in situ in donne che richiedano una concomitante terapia anticoagulante o che presentino un'anamnesi di trombosi venosa profonda o embolia polmonare.

KESSAR non deve essere somministrato in corso di gravidanza. Sebbene non sia stata stabilita alcuna relazione causale con il farmaco, sono stati segnalati pochi casi di aborti spontanei, anomalie congenite e morti fetali in pazienti che avevano assunto KESSAR (vedi anche paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

KESSAR non è indicato in donne sane e nelle condizioni di patologia mammaria benigna. KESSAR deve essere impiegato con cautela in pazienti con persistente leucopenia o trombocitopenia (vedere paragrafo 4.8). Sono consigliabili periodici controlli della crasi ematica, piastrinemia inclusa.

Le pazienti in trattamento con tamoxifene devono essere istruite ad avvisare immediatamente il proprio medico qualora avvertano uno qualsiasi dei seguenti sintomi: intorpidimento del volto o debolezza delle braccia o delle gambe e problemi della parola o della visione che potrebbero indicare un ictus cerebri. Lo stesso in caso di dolore toracico e dispnea che potrebbero essere sintomi di embolia polmonare, o se si presenta dolore addominale o un sanguinamento vaginale anormale che potrebbero indicare un possibile cancro dell'utero. Anche in caso di tosse e dispnea che potrebbero essere sintomi di una polmonite interstiziale le pazienti dovranno essere istruite ad avvisare il proprio medico. Deve essere richiesto alle pazienti se esse abbiano avuto una storia pregressa di ictus cerebri, di eventi simili all'ictus, eventi tromboembolici o cancro dell'utero.

La decisione di iniziare la terapia con tamoxifene in pazienti con carcinoma duttale in situ deve essere discussa con le pazienti, valutando insieme a loro i potenziali rischi e benefici.

Pazienti con metastasi ossee devono essere strettamente monitorate durante le prime settimane di terapia poiché può verificarsi ipercalcemia. Se dovesse verificarsi ipercalcemia devono essere intraprese misure appropriate e in casi gravi, la terapia con tamoxifene deve essere interrotta.

Disturbi della vista incluse alterazioni della cornea, cataratte e retinopatia sono stati riportati in pazienti che ricevono tamoxifene. Ripetuti esami oftalmologici sono indispensabili in pazienti che ricevono un trattamento con tamoxifene. La maggior parte delle reazioni avverse oculari sono reversibili dopo l'interruzione di tamoxifene.

Si può verificare arresto del flusso mestruale in pazienti in pre-menopausa, il che non pregiudica l'attività antitumorale del farmaco.

Durante il trattamento con KESSAR è stata riportata un'aumentata incidenza di alterazioni dell'endometrio, comprendenti iperplasia, polipi, cancro e sarcoma dell'utero (prevalentemente tumori Mulleriani misti maligni).

L'incidenza e il quadro di queste alterazioni suggeriscono un meccanismo di base correlato alle proprietà estrogeniche di KESSAR. E' consigliabile, quindi che le pazienti in corso di terapia vengano sottoposte a frequenti controlli dell'apparato genitale, in particolare dell'endometrio. Inoltre le pazienti in trattamento con KESSAR o che abbiano assunto il farmaco precedentemente e che presentino sintomi ginecologici anormali, specialmente sanguinamento vaginale anomalo o irregolarità mestruali, perdite vaginali e sintomi come dolore pelvico o pressione devono essere sottoposte a controlli immediati.

In studi clinici con tamoxifene nel carcinoma mammario sono stati riportati secondi tumori primari a livello di siti diversi dall'endometrio e dalla mammella controlaterale; non è stata stabilita alcuna relazione causale e il significato clinico di queste osservazioni non è chiaro.

Nella ricostruzione microchirurgica ritardata del seno Kessar può aumentare il rischio di complicanze della falda microvascolare. In uno studio non controllato, condotto su 28 bambine di età compresa tra 2 e 10 anni, affette dalla sindrome di McCune Albright (MAS), trattate con 20 mg una volta al giorno per un periodo di tempo fino a 12 mesi, il volume medio dell'utero è risultato aumentato dopo 6 mesi di trattamento e raddoppiato al termine dello studio durato un anno.

Quest'osservazione è in linea con le proprietà farmacodinamiche del tamoxifene, ma non è stata stabilita una relazione causale (vedere paragrafo 5.1).

In letteratura è stato mostrato che metabolizzatori lenti di CYP2D6 hanno un ridotto livello plasmatico di endoxifene, uno dei più importanti metaboliti attivi del tamoxifene (vedere paragrafo 5.2). Concomitanti

terapie che inibiscono il CYP2D6 possono portare a ridotte concentrazioni del metabolita attivo endoxifene. Pertanto potenti inibitori del CYP2D6 (es. paroxetina, fluoxetina, chinidina, cinacalcet o bupropione) quando possibile devono essere evitati durante il trattamento con tamoxifene (vedere paragrafi 4.5 e 5.2). KESSAR non deve essere somministrato durante l'allattamento.

Le compresse di KESSAR contengono lattosio monoidrato (compresse da 10 mg: 40 mg di lattosio monoidrato/compressa; compresse da 20 mg: 103.1 mg di lattosio monoidrato/compressa). Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le pazienti che assumono contemporaneamente KESSAR e anticoagulanti di tipo dicumarolico devono essere attentamente seguite in quanto l'attività anticoagulante può essere significativamente potenziata; è consigliabile in questo caso uno stretto monitoraggio degli indici di coagulazione. Quando KESSAR è somministrato in associazione a farmaci citotossici il rischio di episodi tromboembolici risulta aumentato (vedi anche paragrafo 4.8).

L'uso di tamoxifene in associazione con un inibitore dell'aromatasi come terapia adiuvante non ha mostrato un'efficacia migliore rispetto a tamoxifene da solo.

Farmaci che diminuiscono l'escrezione renale del calcio, es. diuretici tiazidici, possono aumentare il rischio di ipercalcemia.

L'uso concomitante di mitomicina (anche in piccole dosi) e tamoxifene aumenta il rischio di sindrome uremico emolitica, anemia e trombocitopenia, pertanto deve essere evitato.

Il tamoxifene è metabolizzato principalmente da CYP3A4. Si richiede cautela quando esso viene somministrato in associazione con noti inibitori o induttori degli enzimi CYP3A4. E' stato riportato in letteratura che l'interazione farmacocinetica con la rifampicina, agente che induce il CYP3A4, comporta una riduzione dei livelli plasmatici di tamoxifene. Non è nota la rilevanza clinica di questa interazione.

In letteratura è stata riportata l'interazione farmacocinetica con inibitori del CYP2D6, che mostra una riduzione del 65-75% nei livelli plasmatici di una delle forme più attive del farmaco, cioè l'endoxifene. In alcuni studi, è stata riportata ridotta efficacia del tamoxifene con l'uso concomitante di alcuni antidepressivi SSRI (es. paroxetina). Poiché non può essere escluso un effetto ridotto del tamoxifene, la co-somministrazione con potenti inibitori del CYP2D6 (es. paroxetina, fluoxetina, chinidina, cinacalcet o bupropione) quando possibile deve essere evitata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

KESSAR non deve essere somministrato in corso di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Sebbene non sia stata stabilita alcuna relazione causale con il farmaco, sono stati segnalati pochi casi di aborti spontanei, anomalie congenite e morti fetali in pazienti che avevano assunto KESSAR.

Negli studi di tossicità sul ciclo riproduttivo nel ratto, coniglio e scimmia il tamoxifene non ha mostrato potenziale teratogeno.

Nei modelli sperimentali di sviluppo del tratto riproduttivo fetale del roditore, tamoxifene è stato associato a modificazioni simili a quelle causate da estradiolo, etinilestradiolo, clomifene e dietilstilbestrolo (DES). Sebbene la rilevanza clinica di tali modificazioni non sia nota, alcune di queste, specialmente l'adenosi vaginale, sono simili a quelle osservate nelle donne giovani che, nella vita intrauterina avevano subito l'esposizione a DES e che presentano un rischio di 1:1000 di sviluppare un carcinoma a cellule chiare della vagina o della cervice.

Solo un piccolo numero di pazienti è stato esposto a tamoxifene in corso di gravidanza. Non è stato riportato che tale esposizione abbia causato una successiva adenosi vaginale o carcinoma a cellule chiare della vagina o della cervice nelle donne giovani che avevano subito l'esposizione a tamoxifene nella vita intrauterina.

Le pazienti devono essere informate della necessità di evitare una gravidanza durante il trattamento con KESSAR e se, sessualmente attive, devono usare contraccettivi di barriera o altri metodi contraccettivi non ormonali.

Le pazienti in pre-menopausa, prima di iniziare il trattamento, devono essere sottoposte ad attenti controlli per escludere la possibilità di una gravidanza in atto.

Le pazienti devono essere informate dei rischi potenziali per il feto qualora si instaurasse una gravidanza durante il trattamento con KESSAR o nei due mesi successivi all'interruzione della terapia.

Allattamento:

KESSAR non è consigliato durante l'allattamento in quanto non è noto se esso sia escreto nel latte materno (vedere paragrafo 4.4). La decisione di interrompere l'allattamento o la terapia con KESSAR deve essere valutata in base alla necessità di trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

E' improbabile che KESSAR comprometta la capacità di guidare o usare macchinari. Tuttavia, è stata riportata fatica con l'uso di KESSAR e occorre prestare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari mentre tale sintomo persiste.

4.8 Effetti indesiderati

Dai risultati dello studio clinico NSABP P-1, un vasto studio della durata di 5 anni che ha coinvolto circa 13.000 donne ad alto rischio per insorgenza di cancro del seno che hanno assunto tamoxifene o placebo, è emerso nelle donne trattate con il tamoxifene un aumento dell'incidenza delle seguenti reazioni avverse rispetto al gruppo di controllo:

- cancro dell'utero: adenocarcinoma endometriale (tasso di incidenza per 1000 anni/donna pari a 2.20 nel gruppo delle donne trattate contro 0.71 nel gruppo di controllo), sarcoma uterino, incluso il sarcoma misto di tipo mulleriano (tasso di incidenza per 1000 anni/donna pari a 0.17 nel gruppo delle donne trattate contro 0.00 nel gruppo di controllo);
- stroke (tasso di incidenza per 1000 anni/donna pari a 1.43 nel gruppo delle donne trattate contro 1.00 nel gruppo di controllo);
- embolia polmonare (tasso di incidenza per 1000 anni/donna pari a 0.75 nel gruppo delle donne trattate contro 0.25 nel gruppo di controllo).

Alcuni dei casi di tumori maligni uterini, di ictus e di embolia polmonare hanno avuto esito fatale. Nello stesso studio è stato rilevato anche un aumento dell'incidenza di trombosi venosa profonda, formazione di cataratta, operazioni chirurgiche per cataratta.

Sono stati segnalati fibromi uterini, endometriosi ed altre alterazioni endometriali inclusi iperplasia e polipi.

Molto raramente sono stati riportati casi di polmonite interstiziale.

Nel trattamento a lungo termine gli effetti collaterali segnalati sono meno frequenti o meno gravi rispetto a quelli osservati con androgeni ed estrogeni impiegati per il trattamento della stessa patologia. Alcuni effetti collaterali sono attribuibili all'azione antiestrogenica del farmaco: vampate di calore, perdite ematiche vaginali, secrezione vaginale, nausea, vomito, prurito vulvare, rash cutaneo e cute secca.

Altri effetti collaterali di tipo generale sono rappresentati da intolleranza gastrointestinale, confusione della mente, capogiro, e in qualche caso, ritenzione di fluidi e alopecia.

Sono stati riportati anche dolore addominale, aumento del dolore osseo e tumorale, tosse, anoressia e costipazione.

In pazienti che ricevono tamoxifene sono stati riportati comunemente crampi alla gamba e mialgia.

Quando tali effetti collaterali sono gravi è possibile controllarli attraverso una semplice riduzione del dosaggio senza influenzare la risposta al trattamento. Nel caso in cui la semplice riduzione del dosaggio non consentisse l'abolizione degli effetti collaterali, è necessario sospendere la somministrazione del farmaco.

Sono stati riportati rash cutaneo (incluse rare segnalazioni di eritema multiforme, sindrome di Steven-Johnson, vasculiti cutanee e pemfigoide bolloso) e comunemente reazioni di ipersensibilità, incluso angioedema.

Negli stadi iniziali della terapia, in un piccolo numero di pazienti con lesioni ossee si è sviluppata ipercalcemia.

All'inizio della terapia con KESSAR si possono verificare episodi di recrudescenza sintomatologica della malattia (flare). Tali manifestazioni sono transitorie e spesso associate ad una buona risposta alla terapia.

Sono stati segnalati alcuni casi di visione annebbiata, perdita di acuità visiva, disturbi visivi tra cui rari casi di alterazioni corneali, cataratta e retinopatia.

In pazienti in trattamento con tamoxifene sono stati segnalati casi di neuropatia ottica e di neurite ottica e, in un limitato numero di casi, si è verificata cecità.

In pazienti in trattamento con KESSAR sono stati riportati comunemente disturbi sensoriali (inclusi parestesia e disgeusia).

Sono stati segnalati fibromi uterini.

In pazienti trattate con KESSAR si è osservata piastrinopenia, generalmente limitata a valori quali 80.000-90.000/mm³, ma a volte anche inferiori.

Nel corso di terapia con KESSAR è stata segnalata leucopenia talvolta associata ad anemia e/o trombocitopenia. Neutropenia, talvolta grave, è stata segnalata raramente e casi di agranulocitosi sono stati riportati raramente. Si possono manifestare episodi emorragici.

Vi è evidenza di eventi ischemici cerebrovascolari e tromboembolici, inclusi trombosi venosa profonda, trombosi microvascolare ed embolia polmonare, che si manifestano comunemente nel corso della terapia con KESSAR. Inoltre ci può essere un aumento della tendenza a tromboflebiti.

Poiché l'incidenza di tali eventi risulta aumentata in pazienti affetti da patologie maligne, non è stata stabilita una relazione causale con KESSAR.

Quando KESSAR è somministrato in associazione a farmaci citotossici, il rischio di episodi tromboembolici risulta aumentato.

KESSAR è stato associato a variazioni dei livelli degli enzimi epatici e in rari casi a un quadro di più gravi anomalie epatiche, in alcuni casi fatali, tra cui fegato steatosico, colestasi ed epatite, insufficienza epatica, cirrosi e danno epatocellulare (compresa necrosi epatica).

Comunemente, può essere associato all'impiego di tamoxifene un incremento dei livelli sierici dei trigliceridi, in alcuni casi con pancreatite.

In alcune pazienti in pre-menopausa KESSAR sopprime il flusso mestruale.

Raramente è stato osservato un aumento di volume di cisti ovariche in pazienti trattate con KESSAR. Nelle donne in trattamento con KESSAR sono stati raramente osservati polipi della vagina.

Altri effetti indesiderati riportati in letteratura sono: vertigini, cefalea, depressione, confusione, facile affaticabilità e crampi muscolari.

In associazione al trattamento con KESSAR è stata riportata un'incidenza non comune di carcinoma dell'endometrio e rari casi di sarcomi del corpo dell'utero (per lo più tumori maligni mulleriani misti).

Lupus eritematoso cutaneo è stato osservato molto raramente in pazienti trattate con KESSAR.

Porfiria cutanea tarda è stata osservata molto raramente in pazienti trattate con KESSAR.

Fatica è stata riportata molto comunemente in pazienti trattati con KESSAR.

Reazione da rievocazione di irradiazione è stata osservata molto raramente in pazienti trattate con KESSAR.

Gli effetti indesiderati di KESSAR sono elencati in tabella 1.

Se non diversamente specificato, le seguenti categorie di frequenza sono state calcolate in base al numero degli effetti indesiderati riportati in uno studio di Fase III condotto su 9.366 pazienti in post-menopausa, con carcinoma mammario operabile, trattate per 5 anni e se non specificato, non si è tenuto conto della frequenza all'interno del gruppo di trattamento comparativo o del fatto che il ricercatore l'abbia considerata collegata al farmaco in studio.

Tabella 1 Effetti indesiderati mostrati da KESSAR:

Frequenza	Classificazione per sistemi e organi	Effetto indesiderato
Molto comune (≥ 10%)	Patologie gastrointestinali Disturbi del metabolismo e della Nutrizione Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Patologie vascolari Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Nausea Ritenzione dei fluidi Perdite ematiche vaginali Secrezione vaginale Rash cutaneo Vampate di calore Fatica
Comune (≥1% e <10%)	Patologie del sistema emolinfopoietico Patologie dell'occhio Disturbi del sistema immunitario Esami diagnostici Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Tumori benigni, maligni e non specificati Patologie del sistema nervoso	Anemia Cataratta Retinopatia Reazioni di ipersensibilità Trigliceridi elevati Crampi alle gambe Mialgia Fibromi uterini Eventi cerebrovascolari ischemici Mal di testa Capogiri Disturbi sensoriali (inclusi parestesia e disgeusia)

	<p>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</p> <p>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</p> <p>Patologie gastrointestinali</p> <p>Patologie epatobiliari ·</p> <p>Patologie vascolari ·</p>	<p>Prurito vulvare Alterazioni endometriali (inclusi iperplasia e polipi)</p> <p>Alopecia</p> <p>Vomito Diarrea Costipazione</p> <p>Variazioni dei livelli degli enzimi epatici Fegato steatosico</p> <p>Eventi tromboembolici (inclusi trombosi venosa profonda, trombosi microvascolare ed embolia polmonare)</p>
Non comune (≥0.1% e <1%)	<p>Patologie del sistema emolinfopoietico</p> <p>Patologie dell'occhio</p> <p>Patologie gastrointestinali ·</p> <p>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</p> <p>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</p> <p>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</p> <p>Patologie epatobiliari</p>	<p>Trombocitopenia Leucopenia</p> <p>Disturbi visivi</p> <p>Pancreatite</p> <p>Ipercalcemia (in pazienti con metastasi ossee)</p> <p>Cancro endometriale</p> <p>Polmonite interstiziale</p> <p>Cirrosi al fegato</p>
Raro (≥0.01% e <0.1%)	<p>Patologie del sistema emolinfopoietico</p> <p>Patologie dell'occhio</p> <p>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</p> <p>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</p> <p>Patologie del sistema nervoso</p> <p>Patologie epatobiliari</p> <p>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</p>	<p>Neutropenia^a Agranulocitosi^a</p> <p>Alterazioni corneali Neuropatia ottica^a</p> <p>Sarcoma uterino (per lo più tumori maligni mulleriani misti)^a Polipi della vagina·</p> <p>Recrudescenza tumorale^a Endometriosi Gonfiamento delle cisti ovariche^a Neurite ottica</p> <p>Epatite Colestasi^a Anomalie epatiche^a Danno epatocellulare^a Necrosi epatica^a</p> <p>Angioedema Sindrome di Steven-Johnson^a Vasculiti cutanee^a</p>

		Pemfigoide bolloso ^a Eritema multiforme ^a
Molto raro (<0.01%)	Tessuto cutaneo e sottocutaneo Patologie congenite, familiari e genetiche Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Lupus eritematoso cutaneo ^b Porfiria cutanea tarda ^b Reazione da rievocazione di irradiazione ^b

^aQuesto effetto indesiderato non è stato riportato nei soggetti trattati con tamoxifene (n = 3094) nel suddetto studio. Tuttavia è stato riportato in altri studi o è stato tratto da altre fonti. La frequenza è stata calcolata usando il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% per la stima puntuale (basato su 3/X, dove X rappresenta il totale del campione, ad es. 3094). Questa è calcolata come 3/3094 che equivale alla categoria di frequenza "raro".

^bL'evento non è stato osservato in altri studi clinici principali. La frequenza è stata calcolata usando il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% per la stima puntuale (basato su 3/X, dove X rappresenta il totale del campione di 13.357 pazienti negli studi clinici principali). Questa è calcolata come 3/13.357 che equivale alla categoria di frequenza "molto raro".

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Teoricamente un sovradosaggio dovrebbe manifestarsi con un'esaltazione degli effetti collaterali di tipo antiestrogenico. Studi condotti in animali da esperimento hanno dimostrato che un sovradosaggio elevato (100-200 volte la dose giornaliera consigliata) può provocare effetti di tipo estrogenico. In letteratura sono stati riportati casi in cui la somministrazione di tamoxifene a dosi diverse volte quella standard, può essere associata ad un prolungamento dell'intervallo QT dell'ECG.

Non esiste un antidoto specifico per il trattamento dei casi di sovradosaggio, che pertanto deve essere sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiestrogeni, codice ATC: L02BA01

KESSAR è un antiestrogeno non steroideo.

Nell'uomo KESSAR agisce principalmente come un antiestrogeno inibendo gli effetti degli estrogeni endogeni probabilmente legandosi ai recettori estrogenici.

Nell'esperienza clinica, è riconosciuto che il tamoxifene induce riduzione dei livelli ematici di colesterolo totale e delle lipoproteine a bassa densità nell'ordine del 10- 20% nelle donne in post-menopausa. Inoltre, è stato riportato che il tamoxifene induce il mantenimento della densità minerale ossea nelle donne in postmenopausa.

E' stato condotto uno studio non controllato con un gruppo eterogeneo con 28 bambine di età compresa tra 2 e 10 anni, affette dalla sindrome di McCune Albright (MAS), trattate con 20 mg una volta al giorno per un periodo di tempo fino a 12 mesi.

Tra le pazienti che avevano segnalato sanguinamento vaginale nel periodo antecedente lo studio, il 62% (13 pazienti su 21) non ha riscontrato sanguinamento vaginale per un periodo di 6 mesi e il 33% (7 su 21) per tutta la durata dello studio. Il volume medio dell'utero è risultato aumentato dopo 6 mesi di trattamento e

raddoppiato al termine dello studio durato un anno. Quest'osservazione è in linea con le proprietà farmacodinamiche del tamoxifene, ma non è stata stabilita una relazione causale (vedere paragrafo 4.4). Non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine nei bambini. In particolare, non è stato studiato l'effetto a lungo termine del tamoxifene sulla crescita, sulla pubertà e sullo sviluppo in generale.

Lo stato di polimorfismo del CYP2D6 può essere associato a variabilità nella risposta clinica al tamoxifene. Lo stato di metabolizzatore lento, può essere associato a ridotta risposta. Le conseguenze dei risultati per il trattamento di metabolizzatori lenti di CYP2D6 non sono state completamente chiarite (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

Genotipo CYP2D6

I dati clinici disponibili suggeriscono che pazienti, che sono omozigoti per gli alleli non funzionali del CYP2D6, possono manifestare ridotto effetto del tamoxifene nel trattamento del carcinoma mammario. Gli studi disponibili sono stati condotti principalmente in donne in post-menopausa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

KESSAR dopo somministrazione orale è rapidamente assorbito. La concentrazione sierica massima viene raggiunta tra 4 e 7 ore. Le concentrazioni allo stato di equilibrio (steady state - circa 300 ng/ml) vengono raggiunte dopo 4 settimane a 40 mg/die.

Distribuzione

Il farmaco dimostra un elevato legame all'albumina plasmatica (> 99%).

Biotrasformazione

Viene metabolizzato per idrossilazione, demetilazione e coniugazione dando origine a numerosi metaboliti che hanno un profilo farmacologico simile a quello del farmaco immodificato e che contribuiscono all'effetto terapeutico.

Il tamoxifene è metabolizzato principalmente attraverso il CYP3A4 a N-desmetiltamoxifene, che è ulteriormente metabolizzato dal CYP2D6 ad un altro metabolita attivo, endoxifene. In pazienti con carenza dell'enzima CYP2D6, le concentrazioni di endoxifene sono approssimativamente 75% più basse che in pazienti con attività normale del CYP2D6. La somministrazione di forti inibitori del CYP2D6 riduce i livelli dell'endoxifene circolante in misura simile.

Eliminazione

L'eliminazione del tamoxifene avviene principalmente per via fecale e un'emivita di eliminazione è stata calcolata pari a circa 7 gg per il farmaco immodificato mentre per l'N-desmetiltamoxifene è risultata pari a 14 gg.

In uno studio condotto su bambine di età compresa tra 2 e 10 anni, affette dalla sindrome di McCune Albright (MAS), trattate con 20 mg di tamoxifene una volta al giorno per un periodo di tempo fino a 12 mesi sono stati osservati, rispetto agli adulti, una riduzione della clearance età dipendente e un aumento dell'esposizione (AUC) con valori fino al 50% superiori nelle pazienti più giovani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In una serie di test di mutagenesi in vitro e in vivo, il tamoxifene non si è dimostrato mutageno. Tamoxifene è risultato genotossico in test di genotossicità in vitro e in vivo nel roditore. In studi a lungo termine con tamoxifene sono stati riportati tumori delle gonadi nel topo e tumori epatici nel ratto; non è stata stabilita la rilevanza clinica di queste osservazioni.

Informazioni aggiuntive riguardanti la sua prescrizione sono riportate nel paragrafo 4.6.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni compressa da 20 mg di tamoxifene contiene: amido di mais, **lattosio monoidrato**, polivinilpirrolidone, magnesio stearato, sodio carbossimetilamido.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di Alluminio/PVC

Confezione da 30 compresse da 20 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non è richiesta alcuna precauzione speciale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ORION CORPORATION - Orionintie, 1 – FI 02200 Espoo (Finlandia)

Concessionario per la vendita

ORION PHARMA S.R.L - Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KESSAR 20 mg COMPRESSE, A.I.C. no. 027433022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

9 marzo 1991/31 maggio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO