

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tamoxifene ratiopharm 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

principio attivo: tamoxifene citrato 30,4 mg (equivalente a tamoxifene base 20 mg).

Eccipiente con effetti noti: lattosio e sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tamoxifene ratiopharm è indicato per il trattamento del carcinoma mammario.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Pazienti in età adulta:

Da 20 a 40 mg in una o due somministrazioni giornaliere.

Normalmente la dose di 20 mg è sufficientemente efficace. Le compresse devono essere inghiottite intere, non masticate, e somministrate con una quantità adeguata di liquido durante i pasti. Il trattamento con tamoxifene è di solito di lunga durata e deve essere portato avanti da oncologi di lunga esperienza. Nel trattamento adiuvante di cancro mammario precoce, positivo al recettore ormonale, una durata di trattamento di almeno 5 anni è raccomandata. La durata ottimale della terapia con tamoxifene è ancora sotto investigazione.

Pazienti anziani:

In pazienti anziani con cancro al seno sono stati utilizzati gli stessi regimi di dosaggio previsti per i pazienti adulti.

Popolazione pediatrica

Tamoxifene ratiopharm è controindicato nei bambini.

4.3 Controindicazioni

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

Tamoxifene non deve essere somministrato in caso di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Tamoxifene non deve essere somministrato durante l'allattamento.

Tamoxifene ratiopharm è controindicato nei bambini.

Terapia preventiva in pazienti ad alto rischio di cancro mammario. Carcinoma duttale in situ in donne che richiedano una concomitante terapia anticoagulante o che presentino un'anamnesi di trombosi

venosa profonda o embolia polmonare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il tamoxifene deve essere impiegato con cautela in pazienti con persistente leucopenia, ipercalcemia o trombocitopenia. Sono consigliabili periodici controlli della crasi ematica, inclusa funzionalità epatica e calcemia.

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 tamoxifene è stata riportata un'aumentata incidenza di alterazioni dell'endometrio, comprendenti iperplasia, polipo e tumore maligno e sarcoma dell'utero (per lo più tumore maligno mulleriano misto).

L'incidenza e il quadro di queste alterazioni suggeriscono un meccanismo di base correlato alle proprietà estrogeniche del tamoxifene. È consigliabile quindi che le pazienti in corso di terapia vengano sottoposte ad **adeguati** controlli dell'apparato genitale, **in particolare dell'endometrio.** Pazienti che dovessero riportare sanguinamento vaginale anomalo devono essere indirizzati ad uno specialista o al medico prescrittore.

Inoltre le pazienti in trattamento con tamoxifene o che abbiano assunto il farmaco in passato e che presentino sintomi ginecologici anormali in particolare, emorragia vaginale, mestruazioni irregolari, secrezione vaginale e sintomi quali pressione o dolore pelvico, devono essere sottoposte a controlli immediati.

Si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti che presentano un rischio per eventi tromboembolici.

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.

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 uno ictus cerebri.

Lo stesso in caso di dolore toracico o 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 cerebrali, di eventi simili all'ictus, eventi tromboembolici o cancro dell'utero.

In letteratura è stato dimostrato che i metabolizzatori lenti di CYP2D6 presentano un livello plasmatico più basso di endoxifene, uno dei più importanti metaboliti attivi del tamoxifene (vedi paragrafo 5.2). La contestuale somministrazione di medicinali che inibiscono CYP2D6 può portare a concentrazioni ridotte del metabolita attivo endoxifene. Pertanto, durante il trattamento con il tamoxifene, si devono evitare il più possibile i potenti inibitori di CYP2D6 (p.es. paroxetina, fluoxetina, chinidina, cinacalcet o bupropione) (vedi paragrafi 4.5 e 5.2).

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.

Tamoxifene ratiopharm contiene: lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Per chi svolge attività sportiva

L'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare positività ai test anti-doping.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Durante il trattamento con tamoxifene non devono essere co-somministrati medicinali a base ormonale, in particolare estrogeni (ad es. contraccettivi orali), poiché possono indurre un'attenuazione dell'effetto del farmaco.

Non devono essere co-somministrati inibitori dell'aggregazione piastrinica, al fine di non aumentare il rischio emorragico durante la fase trombocitopenica.

L'impiego del tamoxifene in pazienti sottoposte a terapia con anticoagulanti tipo dicumarolico può aumentare significativamente l'attività anticoagulante, aumentando il rischio di emorragia; è consigliabile in questo caso uno stretto monitoraggio degli indici di coagulazione. La somministrazione concomitante dei due farmaci richiede pertanto stretto monitoraggio dello stato coagulativo (particolarmente all'inizio del trattamento).

L'uso concomitante di tamoxifene e letrozolo, un inibitore dell'aromatasi, ha portato ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di letrozolo del 37%.

Quando il tamoxifene è somministrato in associazione con farmaci citotossici, per il trattamento del cancro al seno, si può verificare un maggior rischio di episodi tromboembolici.

Tamoxifene ed i suoi metaboliti principali sono potenti inibitori dell'ossidasi del sistema del citocromo P450. L'effetto del tamoxifene sul metabolismo e l'eliminazione di altri agenti citotossici che sono attivati da tali enzimi, come la ciclofosfamide, è ignoto.

L'uso del tamoxifene in associazione con un inibitore dell'aromatasi come terapia adiuvante non ha mostrato un'efficacia migliore rispetto a tamoxifene da solo. La conosciuta e principale via del metabolismo di tamoxifene nell'uomo è la demetilazione, catalizzata da enzimi CYP3A4. È 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 gli inibitori di CYP2D6, mostrando una riduzione del 65 - 75% dei livelli plasmatici di una delle forme più attive del farmaco, ovvero dell'endoxifene. In alcuni studi è stata riportata una riduzione dell'efficacia del tamoxifene somministrato in associazione con alcuni antidepressivi inibitori selettivi del reuptake della serotonina (p.es. paroxetina). Dato che non si può escludere una riduzione dell'effetto del tamoxifene, si deve evitare quanto più possibile la contestuale somministrazione di potenti inibitori di CYP2D6 (p. es. paroxetina, fluoxetina, chinidina, cinacalcet o bupropione) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Il tamoxifene è controindicato in 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 tamoxifene. 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 tamoxifene e, se sessualmente attive, devono usare contraccettivi di barriera o altri metodi contraccettivi non ormonali. Dovrebbe essere assicurata una contraccezione non-estrogenica.

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 tamoxifene o nei due mesi successivi all'interruzione della terapia.

Allattamento:

Nell'essere umano, alla dose di 20 mg/die, tamoxifene inibisce la produzione di latte. Dopo interruzione del trattamento la produzione di latte non riprende. Inoltre non è noto se tamoxifene sia escreto nel latte materno. La possibilità di eventi avversi gravi nei lattanti indica che l'allattamento deve essere interrotto durante la terapia con tamoxifene.

Studi sull'animale hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

Non ci sono prove che tamoxifene alteri la capacità di svolgere queste attività. Il paziente deve tener conto dei possibili disturbi visivi o della sensazione di testa leggera che si possono verificare durante il trattamento e che possono compromettere la capacità di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti Indesiderati

Gli effetti indesiderati sono stati valutati secondo le seguenti categorie di frequenza:

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: $\geq 1/100 - 1/10$

Non comune: $\geq 1/1.000 - < 1/100$

Raro: $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$

Molto raro: $< 1/10.000$

Non nota: non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Patologie del sistema emolinfopoietico

Possono verificarsi cambiamenti nella conta ematica.

Comune: anemia.

Non comune: leucopenia, talvolta associata all'anemia, neutropenia e trombocitopenia transitoria con valori usuali di 80.000 - 90.000/ μ l e raramente inferiori.

Molto raro: neutropenia severa e pancitopenia.

Non nota: agranulocitosi.

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: ipersensibilità, incluso angioedema.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: ritenzione di liquidi.

Non comune: ipercalcemia, soprattutto in pazienti con metastasi alle ossa, e in particolare all'inizio del trattamento.

Patologie del sistema nervoso

Comune: confusione della mente, cefalea, eventi ischemici cerebrovascolari.

Raro: neurite ottica.

Patologie dell'occhio

Comune: compromissione della visione (cataratta, retinopatia e/o patologia della cornea) solo parzialmente reversibili. Il rischio di cataratta aumenta con il prolungarsi del trattamento con tamoxifene.

Raro: neuropatia ottica.

Patologie vascolari

Comune: eventi tromboembolici (più frequenti quando usato in combinazione con agenti citotossici) (inclusi trombosi venosa profonda, embolia polmonare e infarto polmonare).

Molto comune: vampate di calore, dovute parzialmente all'effetto anti-estrogenico di tamoxifene.

Non comune: infarto.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: spasmi muscolari, dolore osseo e dolore nella zona tissutale affetta che accompagna la risposta iniziale al trattamento con Tamoxifene ratiopharm.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: malattia polmonare interstiziale.

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea.

Non comune: vomito.

Molto raro: pancreatite.

Non nota: diarrea, stipsi.

Patologie epatobiliari

Comune: sviluppo di fegato grasso (steatosi epatica).

Non comune: cirrosi epatica.

Raro: colestasi, epatite e ittero, necrosi epatica, danno epatocellulare, insufficienza epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea, alopecia.

Molto raro: eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, pemfigoide.

Non nota: Lupus eritematoso cutaneo.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: secrezione vaginale, mestruazioni irregolari, a volte inclusa la scomparsa del ciclo in pazienti in pre-menopausa.

Comune: prurito vulvovaginale, emorragia vaginale, crescita di leiomioma uterino, patologia dell'endometrio, polipo dell'utero, iperplasia dell'endometrio.

Raro: cisti ovarica.

Non nota: endometriosi

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Non comune: cancro dell'endometrio (secondo i dati attualmente disponibili, il rischio di carcinoma endometriale aumenta di 2 - 4 volte durante il trattamento, in confronto a donne non in trattamento con tamoxifene).

Raro: sarcoma dell'utero (tumore maligno mulleriano misto dell'utero).

Non nota: fibroma dell'utero, polipo della vagina, dolore tumorale.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: stanchezza.

Esami diagnostici

Comune: trigliceridi ematici aumentati, enzima epatico anormale.

Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura

Non nota: fenomeno di richiamo.

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);
- ictus (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 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.

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. Ulteriori possibili sintomi da sovradosaggio sono vertigini, tremori, iperreflessia, dismetria, convulsioni e intervallo QT prolungato.

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, è stato riportato che tamoxifene, somministrato a dosi parecchie volte quella standard, potrebbe essere associato 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti ormonali e sostanze correlate - antiestrogeni, codice ATC: L02BA01.

Il tamoxifene è un farmaco non steroideo, derivato del trifeniletilene, che mostra un complesso spettro di effetti farmacologici antiestrogenici e simil-estrogenici nei diversi tessuti. Nelle pazienti con carcinoma mammario, a livello del tumore, il tamoxifene agisce principalmente come un antiestrogeno, inibendo il legame dell'estrogeno al recettore estrogenico. Tuttavia, in studi clinici è stato evidenziato un certo beneficio nei tumori con recettori per gli estrogeni negativi, il che può indicare altri meccanismi di azione. 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 post-menopausa.

La condizione di polimorfismo di CYP2D6 può essere associata ad una variabilità della risposta clinica al tamoxifene. La condizione di metabolizzatore lento può essere associata ad una riduzione della risposta. Le conseguenze delle evidenze per il trattamento dei metabolizzatori lenti di CYP2D6 non sono state pienamente analizzate (vedi paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

Genotipo CYP2D6

I dati clinici disponibili indicano che le pazienti omozigote per gli alleli non funzionali di CYP2D6 possono presentare un minore effetto del tamoxifene nel trattamento del carcinoma della mammella. Gli studi disponibili sono stati per lo più effettuati in donne in post-menopausa (vedi paragrafi 4.4 e 5.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Tamoxifene 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. Il farmaco dimostra un elevato legame all'albumina plasmatica (> 99%). 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. L'escrezione 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, il principale metabolita in circolo, è risultata pari a 14 gg.

Il tamoxifene viene metabolizzato prevalentemente tramite CYP3A4 in N-desmetil-tamoxifene, che viene ulteriormente metabolizzato da CYP2D6 dando origine ad un altro metabolita attivo, l'endoxifene. Nelle pazienti con carenza dell'enzima CYP2D6 le concentrazioni di endoxifene sono all'incirca del 75% più basse che nelle pazienti con normale attività di CYP2D6. La somministrazione di forti inibitori di CYP2D6 riduce i livelli dell'endoxifene circolante in misura analoga.

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

Eccipienti: lattosio monoidrato, amido di mais, gelatina, croscarmellosa sodica, magnesio stearato, ipromellosa, macrogoli e titanio diossido.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister termosaldato in accoppiata PVC bianco opaco/PVDC.

Tamoxifene ratiopharm 20 mg astuccio da 20 compresse rivestite con film da 20 mg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH, Graf-Arco Strasse 3, Ulm (Germania)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tamoxifene ratiopharm 20 mg compresse rivestite con film A.I.C. n. 033617022

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27/05/2000

Data del rinnovo più recente: 27/05/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco