RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TAMOXIFENE EG 10 mg compresse rivestite con film
TAMOXIFENE EG 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tamoxifene EG 10 mg:
Una compressa rivestita con film contiene:
principio attivo: tamoxifene citrato 15.2 mg pari a tamoxifene 10 mg
Eccipienti con effetti noti: lattosio 117,0 mg e croscarmellosa sodica 3,60 mg.

Tamoxifene EG 20 mg:
principio attivo: tamoxifene citrato 30.4 mg pari a tamoxifene 20 mg
Eccipienti con effetti noti: lattosio 234,0 mg e croscarmellosa sodica 7,20 mg.

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 EG è indicato nel trattamento del carcinoma mammario.

Nell'uomo Tamoxifene EG è indicato nella profilassi e nel trattamento della ginecomastia e della mastalgia causate da antiandrogeni nel trattamento in monoterapia del carcinoma prostatico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

<u>Pazienti in età adulta e anziani</u>

Carcinoma mammario: da 20 a 40 mg in una o due somministrazioni giornaliere.
Profilassi e trattamento della ginecomastia e mastalgia causate da antiandrogeni nel trattamento in monoterapia del carcinoma prostatico: 20 mg una volta al giorno.
Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Tamoxifene EG nei bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Modo di somministrazione
Uso orale.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Le compresse non devono essere masticate e devono essere assunte con una quantità sufficiente di liquido (ad esempio 1 bicchiere d'acqua), durante i pasti.

Durata del trattamento
Il trattamento con tamoxifene è una terapia a lungo termine e deve essere prescritto da un medico specializzato in oncologia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.
Tamoxifene EG non deve essere somministrato in caso di gravidanza. (vedere paragrafo 4.6).
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.
Bambini e adolescenti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tamoxifene EG deve essere impiegato con cautela in pazienti con persistente leucopenia o trombocitopenia. Sono consigliabili periodici controlli della crasi ematica, piastrinemia inclusa.
In caso di grave trombocitopenia, leucopenia o ipercalcemia è necessario procedere ad una valutazione individuale del rapporto rischio / beneficio e, se la somministrazione è effettivamente necessaria, si deve prevedere un monitoraggio medico particolarmente stretto.
Durante il trattamento con tamoxifene, l'emocromo, la calcemia e la funzionalità epatica devono essere controllati regolarmente.
Data la possibile comparsa di ipertrigliceridemia durante il trattamento con tamoxifene, può essere opportuno controllare i livelli sierici dei trigliceridi.
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 EG è stata riportata un'aumentata incidenza di alterazioni dell'endometrio comprendenti iperplasia, polipi, carcinoma e sarcomi del corpo dell'utero (per lo più tumori maligni mulleriani misti).
Le cause di sanguinamenti vaginali in post-menopausa e di sanguinamenti irregolari durante la menopausa devono essere chiarite immediatamente.
L'incidenza ed il quadro di queste alterazioni suggeriscono un meccanismo di base correlato alle proprietà estrogeniche di Tamoxifene. E' consigliabile, quindi che le pazienti in corso di terapia vengano sottoposte ad adeguati controlli dell'apparato genitale, in particolare dell'endometrio.

All'inizio e durante la terapia con tamoxifene la paziente deve sottoporsi ad un esame oftalmologico.

In associazione al trattamento con Tamoxifene EG sono state riportate severe

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

reazioni avverse cutanee (SCARs, severe cutaneous adverse reactions), che includono la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN), che possono essere pericolose per la vita o fatali. Al momento della prescrizione i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, Tamoxifene EG deve essere sospeso immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (come appropriato). Se il paziente ha sviluppato una reazione grave come SJS o TEN con l'uso di Tamoxifene EG, il trattamento con Tamoxifene EG in questo paziente non deve essere ripreso in nessun momento.

Nei pazienti con angioedema ereditario, il tamoxifene può indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema.

La somministrazione di Tamoxifene EG non è consigliata durante l'allattamento.

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.

I pazienti in trattamento con tamoxifene devono essere istruiti 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 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 i pazienti dovranno essere istruiti ad avvisare il proprio medico. Deve essere richiesto ai pazienti se abbiano avuto una storia pregressa di ictus cerebri, di eventi simili all'ictus, eventi tromboembolici o cancro dell'utero.
Nella ricostruzione microchirurgica ritardata del seno Tamoxifene EG 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 Albrigth (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).

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In letteratura è stato riportato che i metabolizzatori lenti di CYP2D6 (del citocromo P450) hanno livelli plasmatici ridotti di endoxifene, uno dei metaboliti attivi più importanti del tamoxifene (vedere paragrafo 5.2).

La concomitante somministrazione di farmaci che inibiscono CYP2D6 può portare alla riduzione della concentrazione del metabolita attivo endoxifene. Pertanto, la somministrazione di potenti inibitori dell'enzima CYP2D6 (ad.es. paroxetina, fluoxetina, chinidina, cinacalcet o bupropione) deve, quando possibile, essere evitata durante il trattamento con tamoxifene (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti
Questo medicinale 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.
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Durante il trattamento con tamoxifene non è ammessa l’assunzione di preparati ormonali, in particolare quelli contenenti estrogeni, perché è possibile una riduzione degli effetti di entrambi i farmaci.

In seguito all’uso concomitante di tamoxifene e dell’inibitore dell’aromatasi letrozolo è stata osservata una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di letrozolo del 37%. 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.

La somministrazione concomitante di tamoxifene e un inibitore dell’aggregazione piastrinica deve essere evitata per non aumentare il rischio emorragico in corso di un’eventuale fase trombocitopenica.

L’impiego del tamoxifene in pazienti sottoposti a terapia con anticoagulanti di tipo dicumarolico può aumentare significativamente l’attività anticoagulante; è consigliabile in questo caso uno stretto monitoraggio degli indici di coagulazione (soprattutto all’inizio del trattamento).

Vi sono indicazioni di un aumento dell’incidenza di eventi tromboembolici, inclusi la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare, durante il trattamento con tamoxifene (vedere paragrafo 4.8). La frequenza aumenta in caso di chemioterapia concomitante.

Il tamoxifene e i suoi principali metaboliti sono potenti inibitori dell'ossidasi del sistema del citocromo P-450. L'effetto del tamoxifene sul metabolismo e l'eliminazione di altri agenti citotossici che sono attivati da tali enzimi, come la ciclofosfamide, è ignoto.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2023
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La conosciuta e principale via del metabolismo di tamoxifene nell'uomo è la demetilazione, catalizzata da 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.

Sono state riportate in letteratura interazioni farmacocinetiche con inibitori del CYP2D6 (citocromo P450), con riduzione del 65-75% dei livelli plasmatici di un metabolita attivo del tamoxifene, il 4-idrossi-N-desmetiltamoxifene (endoxifene). In alcuni studi è stata riportata una ridotta efficacia del tamoxifene quando somministrato in concomitanza con alcuni antidepressivi SSRI (ad es. paroxetina). Quando possibile, la concomitante somministrazione di potenti inibitori del CYP2D6 (ad es. paroxetina, fluoxetina, chinidina, cinacalcet o bupropione) deve essere evitata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2), poiché non si può escludere una riduzione dell'efficacia del tamoxifene.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il Tamoxifene è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). L'esperienza con l'uso di tamoxifene durante la gravidanza è insufficiente.
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 EG.
Negli studi di tossicità sul ciclo riproduttivo nel ratto, coniglio e scimmia, il tamoxifene non ha mostrato potenziale teratogeno. Gli studi effettuati sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).
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.
Prima dell'inizio del trattamento dovrà pertanto essere esclusa una possibile gravidanza. Le pazienti devono essere informate della necessità di evitare una gravidanza durante il trattamento con Tamoxifene EG e, se sessualmente attive, devono usare contraccettivi di barriera o altri metodi contraccettivi non ormonali durante il trattamento e per minimo due mesi dalla conclusione del trattamento (vedere anche paragrafo 4.5).
Le pazienti in premenopausa, 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 EG o nei

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

due mesi successivi all'interruzione della terapia.

Allattamento
Dati limitati suggeriscono che Tamoxifene EG e i suoi metaboliti attivi siano escreti e si accumulino nel tempo nel latte materno, pertanto il medicinale non è raccomandato durante l'allattamento. La decisione di interrompere l'allattamento o interrompere il trattamento con Tamoxifene EG deve tenere conto dell'importanza del medicinale per la madre.

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

E' improbabile che Tamoxifene EG comprometta la capacità di guidare o usare macchinari. Tuttavia, è stata riportata fatica, con l'uso di Tamoxifene EG e occorre prestare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari mentre tale sintomo persiste.Bisogna tenere presente che il tamoxifene può causare problemi alla vista e sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

L'esperienza relativa all'uso di Tamoxifene EG nella donna è ampia. Sebbene nell' uomo è molto più ristretta, il profilo globale degli eventi avversi appare simile, con l'eccezione degli eventi limitati al sesso femminile.

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 anti-estrogenica del farmaco: vampate di calore, perdite ematiche vaginali, secrezione vaginale e prurito vulvare.
In alcune pazienti in pre-menopausa Tamoxifene EG sopprime il flusso mestruale.
Altri effetti collaterali di tipo generale sono rappresentati da intolleranza gastrointestinale, sensazione di capogiro, rash cutaneo e, in qualche caso, ritenzione di fluidi e alopecia.
Quando tali effetti collaterali sono gravi è possibile controllarli attraverso una semplice riduzione del dosaggio senza influenzare la risposta al trattamento. È necessario consultare lo specialista per valutare l'opportunità del proseguimento o della sospensione del trattamento o di eventuali modifiche dello stesso.

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, nei pazienti con lesioni ossee, si è sviluppata occasionalmente ipercalcemia.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sono stati segnalati casi di disturbi visivi, tra cui rari casi di alterazioni corneali e comuni casi di 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 Tamoxifene EG sono stati riportati comunemente disturbi sensoriali (inclusi parestesia e disgeusia).

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

In pazienti trattate con Tamoxifene EG si è osservata piastrinopenia, generalmente limitata a valori quali 80.000 - 90.000 mm^3, ma a volte anche inferiori.

Nel corso di terapia con Tamoxifene EG 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.

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 Tamoxifene EG. Il rischio di eventi trombolembolici risulta aumentato con l'utilizzo di Tamoxifene EG in associazione a sostanze citotossiche.

Crampi alle gambe e mialgia sono stati comunemente riportati in pazienti in terapia con Tamoxifene EG.

Occasionalmente sono stati riportati casi di polmonite interstiziale.

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

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

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

Altri effetti indesiderati riportati in letteratura sono: vertigini, cefalea, depressione, confusione, stanchezza.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

In associazione al trattamento con Tamoxifene EG 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 Tamoxifene EG.

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

Fatica è stata riportata molto comunemente in pazienti trattati con Tamoxifene EG.

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

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.
Gli effetti indesiderati di Tamoxifene EG 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 Tamoxifene EG:

Frequenza	Classificazione per sistemi e organi	Effetto indesiderato
Molto comune (≥ 10%)	Patologie gastrointestinali	Nausea
	Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ritenzione dei fluidi
	Patologie dell'apparato	Perdite ematiche

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	riproduttivo e della mammella	vaginali Secrezione vaginale Alterazioni del ciclo mestruale
	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea
	Patologie vascolari	Vampate di calore
	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Fatica
Comune (≥ 1% e < 10%)	Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia
	Patologie dell'occhio	Cataratta Retinopatia
	Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità
	Esami diagnostici	Trigliceridi elevati
	Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi alle gambe Mialgia
	Tumori benigni, maligni e non specificati	Fibromi uterini
	Patologie del sistema nervoso	Eventi cerebrovascolari ischemici Mal di testa Capogiri Disturbi sensoriali (inclusi parestesia e disgeusia) Sonnolenza
	Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Prurito vulvare Alterazioni endometriali (inclusi iperplasia e polipi)
	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia Eruzione cutanea
	Patologie gastrointestinali	Vomito Diarrea Costipazione
	Patologie epatobiliari	Variazioni dei livelli degli enzimi epatici Fegato steatosico
	Patologie vascolari	Eventi tromboembolici (inclusi trombosi venosa profonda, trombosi microvascolare ed embolia polmonare)
	Patologie sistemiche e condizioni relative alla	Ostealgia Dolore

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	sede di somministrazione	
Non comune (≥ 0,1% e < 1%)	Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia Leucopenia
	Patologie dell'occhio	Disturbi visivi
	Patologie gastrointestinali	Pancreatite
	Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipercalcemia (in pazienti con metastasi ossee)
	Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Cancro endometriale
	Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Polmonite interstiziale
	Patologie epatobiliari	Cirrosi al fegato
Raro (≥ 0,01% e < 0,1%)	Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia[a] Agranulocitosi[a]
	Patologie dell'occhio	Alterazioni corneali Neuropatia ottica[a] Neurite ottica Perdita della vista
	Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Sarcoma uterino (per lo più tumori maligni mulleriani misti)[a] Polipi della vagina
	Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Recrudescenza tumorale[a] Endometriosi Gonfiamento delle cisti ovariche[a]
	Patologie del sistema nervoso	Neurite ottica
	Patologie epatobiliari	Epatite Colestasi[a] Anomalie epatiche[a] Danno epatocellulare[a] Necrosi epatica[a] Ittero
	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Angioedema Sindrome di Steven-Johnson[a] Vasculiti cutanee[a] Pemfigoide bolloso[a] Eritema multiforme[a] Necrolisi epidermica tossica[a]
Molto raro (< 0,01%)	Tessuto cutaneo e sottocutaneo	Lupus eritematoso cutaneo[b]
	Patologie congenite,	Porfiria cutanea tarda[b]

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	familiari e genetiche	
	Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Reazione da rievocazione di irradiazione[b]
Non nota (la frequenza non può essere stabilita in base ai dati disponibili)	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Esacerbazione dell'angioedema ereditario

[a] Questo 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".
[b] L'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

Sintomi di intossicazione
Sono disponibili Pochi dati in seguito alla somministrazione di dosi da 160 mg/m^2 al giorno e superiori si sono verificate alterazioni elettrocardiografiche (prolungamento dell'intervallo QT). La somministrazione di 300 mg/m^2/die ha causato la comparsa di neurotossicità (tremori, iperreflessia, andatura instabile e capogiri).

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, è stato riportato che Tamoxifene EG, somministrato a dosi parecchie volte quella standard, potrebbe essere associato ad un prolungamento dell'intervallo QT dell'ECG.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Trattamento dell’intossicazione
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.

Negli studi clinici in cui il tamoxifene è stato utilizzato in pazienti con carcinoma prostatico, come terapia profilattica, in combinazione con un antiandrogeno, si è osservata una significativa riduzione della ginecomastia e della mastalgia rispetto ai pazienti che sono stati trattati con il solo antiandrogeno.
Si è inoltre osservato che tamoxifene è efficace anche nel trattamento della ginecomastia e della mastalgia comparse in pazienti in terapia con antiandrogeni.
Nei pazienti in cui la ginecomastia e la mastalgia sono comparse dopo la sospensione di tamoxifene, la reintroduzione del trattamento è risultata efficace.

In questi studi il tamoxifene è stato somministrato per la durata massima di un anno, senza evidenza di alcun effetto avverso sul controllo del tumore prostatico valutato mediante il dosaggio del PSA. Non sono disponibili dati a lungo termine.

E’ stato condotto uno studio non controllato con un gruppo eterogeno con 28 bambine di età compresa tra 2 e 10 anni, affette dalla sindrome di McCune Albrigth (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

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2023
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

La forma polimorfica del CYP2D6 può essere associata alla variabilità della risposta clinica al tamoxifene. Lo stato di metabolizzatore lento può essere associato con una risposta ridotta.
Non sono stati ancora completamente chiariti gli effetti di tali osservazioni nel trattamento dei metabolizzatori lenti del CYP2D6 (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

Genotipo CYP2D6
I dati clinici a disposizione suggeriscono che i pazienti omozigoti per gli alleli non funzionali di CYP2D6 possono mostrare un'efficacia ridotta del trattamento del cancro al seno con tamoxifene.
Gli studi disponibili sono stati eseguiti principalmente in donne in post-menopausa (vedere 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.
Il tamoxifene è metabolizzato, prevalentemente a livello del CYP3A4, in Ndesmetiltamoxifene; quest'ultimo viene ulteriormente metabolizzato a livello del CYP2D6 al metabolita attivo endoxifene. Nei pazienti con carenza dell'enzima CYP2D6, le concentrazioni di endoxifene sono approssimativamente inferiori del 75% rispetto a quelle in pazienti con un'attività normale del CYP2D6. Una simile riduzione dei livelli di endoxifene in circolo si ha anche con la somministrazione di potenti inibitori del CYP2D6.
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.

In uno studio condotto su bambine di età compresa tra 2 e 10 anni, affette dalla sindrome di McCune Albrigth (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

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Lattosio, Amido di mais, Gelatina, Croscarmellosa sodica, Magnesio stearato.
Componenti della filmatura:
Ipromellosa, Macrogol 300, Titanio diossido.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C e al riparo dalla luce

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister termosaldato bianco opaco in accoppiata PVC/PVDC/alluminio.
TAMOXIFENE EG 10 mg astuccio da 30 compresse da 10 mg
TAMOXIFENE EG 20 mg astuccio da 20 compresse da 20 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. Via Pavia, 6 - 20136 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tamoxifene EG 10 mg compresse	AIC n. 033688019
Tamoxifene EG 20 mg compresse	AIC n. 033688021

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

13 settembre 1999
Rinnovo AIC: 16-10-2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).