

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NOMAFEN 10 mg compresse rivestite
NOMAFEN 20 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NOMAFEN 10 mg compresse

Una compressa rivestita contiene:

15,2 mg di tamoxifene citrato pari a 10 mg di tamoxifene

NOMAFEN 20 mg compresse

Una compressa rivestita contiene:

30,4 mg di tamoxifene citrato pari a 20 mg di tamoxifene

Eccipienti con effetti noti:

lattosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Il Tamoxifene è indicato nel trattamento del carcinoma mammario.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Pazienti in età adulta ed anziani: da 20 a 40 mg in una o due somministrazioni giornaliere.

4.3. Controindicazioni

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

Il tamoxifene non deve essere somministrato in caso di gravidanza. (vedi anche paragrafo 4.6).

Il tamoxifene non deve essere somministrato durante l'allattamento.

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 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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 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. 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

Il Tamoxifene deve essere impiegato con cautela in pazienti con persistente leucopenia o trombocitopenia. Sono consigliabili periodici controlli della crasi ematica, piastrinemia inclusa.

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, polipi e carcinoma.

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.

Inoltre le pazienti in trattamento con Tamoxifene o che abbiano assunto il farmaco precedentemente e che presentino sanguinamento vaginale anomalo 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 ed il significato clinico di queste osservazioni non è chiaro.

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).

Nomafen contiene lattosio I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione

L'impiego del tamoxifene in pazienti sottoposte a terapia con anticoagulanti tipo dicumarolico può aumentare significativamente l'attività anticoagulante; è consigliabile in questo caso uno stretto monitoraggio degli indici di coagulazione.

Quando il Tamoxifene sia somministrato in associazione con farmaci citotossici, si può verificare un maggior rischio di episodi tromboembolici (vedi anche paragrafo 4.8)

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) (vedi paragrafi 4.4 e 5.2).

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

il Tamoxifene è controindicato in 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 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.

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 o nei due mesi successivi all'interruzione della terapia.

Allattamento:

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

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

NOMAFEN non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari

4.8. Effetti indesiderati

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 e prurito vulvare.

In alcuni pazienti in pre-menopausa Tamoxifene 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. E' necessario consultare lo specialista per valutare l'opportunità del proseguimento o della sospensione del trattamento o di eventuali modifiche dello stesso.

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

All'inizio della terapia con Tamoxifene 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 disturbi visivi tra cui rari casi di alterazioni corneali, cataratta e retinopatia.

Sono stati segnalati fibromi uterini.

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

Nel corso di terapia con Tamoxifene è stata segnalata leucopenia talvolta associata ad anemia e/o trombocitopenia.

Neutropenia, talvolta grave, è stata segnalata raramente.

Sono stati riportati gravi episodi tromboembolici nel corso di terapia con Tamoxifene.

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

Tamoxifene è stato associato a variazioni dei livelli degli enzimi epatici ed in rari casi ad un quadro di più gravi anomalie epatiche, tra cui fegato steatosico, colestasi ed epatite.

Occasionalmente è stato osservato un aumento di volume di cisti ovariche in pazienti in premenopausa trattate con Tamoxifene.

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

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.

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 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. 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 farmaco terapeutica: 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.

Meccanismo di azione

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

Assorbimento

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%).

Il tamoxifene viene metabolizzato prevalentemente tramite CYP3A4 in N-desmetiltamoxifene, 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.

Eliminazione

L'escrezione del Tamoxifene avviene principalmente per via fecale ed 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.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

In una serie di test di mutagenesi in vitro ed in vivo il Tamoxifene non si è dimostrato mutageno. Il tamoxifene è risultato genotossico in test di genotossicità in vitro ed 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 - Amido di mais pregelatinizzato - Magnesio stearato.
Rivestimento: Idrossipropilmetilcellulosa - Glicole propilenico - Opaspray M-1-7111B

[L'Opaspray è costituito da: Acqua purificata - Titanio biossido - IMS 740P (alcol etilico metilato) - Idrossipropilmetilcellulosa].

6.2. Incompatibilità
Non pertinente

6.3. Validità
3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione
Questo medicinale non richiede alcuna conservazione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

Compresse rivestite 10 mg -Astuccio di cartone litografato contenente 3 blisters in PVC/Al da 10 compresseciascuno

Compresse rivestite 20 mg -Astuccio di cartone litografato contenente 2 blisters in PVC/Al da 10 compresseciascuno

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento
Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
ITALIAN DEVICES S.r.l. – Via Tiburtina, 1143 00156 Roma

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
- 30 Compresse rivestite da 10 mg - AIC n 033869013
- 20 Compresse rivestite da 20 mg - AIC n 033869025

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data della prima autorizzazione 28.01.2000
Data del Rinnovo più recente 07.04.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
MM/AAAA