



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ  
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ  
**ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**  
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός  
www.eof.gr

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων  
Πληροφορίες: Μ. ΣΑΡΜΟΥΣΑΚΗ  
Τηλέφωνο: 210-6507200

**ΑΘΗΝΑ, 26-11-2009**  
**ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 83762**

### ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

**ΘΕΜΑ:** Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλου Οδηγιών για το Χρήστη  
φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό  
**TAMOXIFEN CITRATE**

Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας ..... των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση",
- β) Την υπ' αριθμ.: 8673/2/29-1-2009 (Ορθή Επανάληψη) Απόφαση Προέδρου ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ.253/13-2-2009) "Περί μεταβίβασης αρμοδιοτήτων στους Διευθυντές του ΕΟΦ",
- γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ. Φ-284/27-8-2009.

### Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό  
**TAMOXIFEN CITRATE** τροποποιείται ως εξής:

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

1. **ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**  
Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 10mg και 20mg
2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** σε δραστικά συστατικά  
περιέχει tamoxifen citrate ισοδύναμη με 10 mg tamoxifen.  
περιέχει tamoxifen citrate ισοδύναμη με 20 mg tamoxifen.
3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**  
Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

##### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Συμπληρωματική θεραπεία αρχικών σταδίων καρκίνου του μαστού. Ανακουφιστική θεραπεία μεταστατικού καρκίνου του μαστού στις γυναίκες. Αποτελεί φάρμακο εκλογής σε γυναίκες μετά την

εμμηνόπαυση, όπου τα 2/3 των περιπτώσεων καρκίνου είναι θετικά σε οιστρογονικούς υποδοχείς. Το φάρμακο έχει επίσης δράση και στον καρκίνο του μαστού των ανδρών. Ευνοϊκή ανταπόκριση παρατηρείται σε ποσοστό 20-30% του συνόλου των γυναικών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, ενώ φθάνει το 60% σε γυναίκες με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς. Αντίθετα σε γυναίκες στις οποίες δεν ανιχνεύονται οιστρογονικοί υποδοχείς το ποσοστό ευνοϊκής ανταπόκρισης είναι κάτω του 10%. Καλύτερη γενικά ανταπόκριση εμφανίζουν οι μεταστάσεις των μαλακών μορίων και λεμφαδένων, ενώ λιγότερο καλή οι οστικές και ελάχιστα οι ηπατικές. Προηγούμενη ανταπόκριση σε ορμονοθεραπεία προδικάζει και ευνοϊκή ανταπόκριση στην ταμοξιφαίνη.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων): Η ημερήσια δόση είναι 20-40 mg. Δοσολογίες άνω των 20 mg ημερησίως πρέπει να δίδονται σε δύο δόσεις (πρωί και βράδυ). Ως δόση συντήρησης χορηγούνται 20 mg ημερησίως. Στην πρώιμη νόσο, σύμφωνα με τα ισχύοντα συνιστάται διάρκεια θεραπείας, όχι μικρότερη από 5 χρόνια. Δεν έχει ακόμη καθοριστεί η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας με TAMOXIFEN

Παιδιά: Η χρήση του TAMOXIFEN δεν συνιστάται σε παιδιά, διότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. 5.1 και 5.2)

#### 4.3 Αντενδείξεις

Η ταμοξιφαίνη δεν πρέπει να δίνεται σε ασθενείς που έχουν εκδηλώσει υπερευαισθησία στο προϊόν ή σε κάποιο από τα συστατικά του. Αντενδείκνυται σε όλες τις περιπτώσεις οξείας πορφυρίας.

**Κύηση:** Το TAMOXIFEN δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε έγκυες γυναίκες που είχαν πάρει TAMOXIFEN αναφέρθηκε μικρός αριθμός αποβολών, ανωμαλιών κατά τη γέννηση και εμβρυικών θανάτων, αν και δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική σχέση (βλέπε επίσης 4.6 "Κύηση και γαλουχία").

#### 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η έμμηνος ρύση καταστέλλεται σε ένα ποσοστό προεμμηνοπαυσιακών γυναικών που λαμβάνουν TAMOXIFEN για τη θεραπεία καρκίνου του μαστού.

Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σαρκωμάτων της μήτρας (κυρίως κακοήθεις μικτοί όγκοι Muller) και αλλοιώσεων του ενδομητρίου, περιλαμβανομένων υπερπλασίας, πολυπόδων και καρκίνου έχει αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία και τη διάρκεια θεραπείας με TAMOXIFEN. Ο μηχανισμός είναι άγνωστος, αλλά μπορεί να συνδέεται με τις οιστρογονικές ιδιότητες του TAMOXIFEN. Ασθενείς που λαμβάνουν ή έχουν λάβει παλαιότερα TAMOXIFEN και παρουσιάζουν συμπτώματα από τα γεννητικά όργανα, ειδικά κοιλιακή αιμορραγία, πρέπει να ελέγχονται ενδελεχώς.

Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στις οποίες χορηγήθηκε ταμοξιφαίνη παρατηρήθηκαν σε μερικές περιπτώσεις κυστικά ωθηκικά αδενώματα.

Σε κλινικές μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε ταμοξιφαίνη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, αναφέρθηκε ένας αριθμός δεύτερων πρωτοπαθών όγκων σε θέσεις εκτός του ενδομητρίου και του άλλου μαστού. Δεν έχει ωστόσο τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση, και η κλινική σημασία αυτών των παρατηρήσεων παραμένει ασαφής. Ο μηχανισμός ανάπτυξής τους μπορεί να σχετίζεται με τις οιστρογονικές ιδιότητες του φαρμάκου.

Έχει αναφερθεί ότι μπορεί να μειώσει την οπτική οξύτητα και να προκαλέσει θόλωση του κερατοειδούς, καταρράκτη και αμφιβληστροειδοπάθεια.

Έχει διαπιστωθεί αυξημένη επιρρέπεια για θρομβοεμβολικά επεισόδια και πνευμονική εμβολή, η οποία πιθανόν να επιτείνεται με την σύγχρονη χορήγηση κυτταροτοξικών φαρμάκων.

Έχουν περιγραφεί σπάνιες περιπτώσεις παροδικής θρομβοπενίας με αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο των 100.000 κ.κ.χ. και λευκοπενίας με αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων μικρότερο των 3.000 κ.κ.χ.

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές, σύμφωνα με τις οποίες η χορήγηση του TAMOXIFEN σε θεραπευτικές δόσεις και πιο συχνά σε δόσεις πολλαπλάσιες της εγκεκριμένης μπορεί να συσχετισθεί με επιμήκυνση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Έχει αναφερθεί υπερασβεσπαιμία σε μερικούς ασθενείς με καρκίνο του μαστού με οστικές μεταστάσεις εντός μερικών εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με ταμοξιφαίνη. Εάν συμβεί υπερασβεσπαιμία θα πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα και εάν είναι σοβαρή το φάρμακο πρέπει να διακοπεί.

Η θεραπεία με ταμοξιφαίνη έχει συσχετισθεί με αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων και σε σπάνιες περιπτώσεις σοβαρότερες διαταραχές του ήπατος περιλαμβανομένων λιπώδους διήθησης του ήπατος, χολόσταση, ηπατίτιδας και ηπατικής νέκρωσης. Λίγες από αυτές τις περιπτώσεις απέβησαν μοιραίες.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η συσχέτιση με τη θεραπεία με ταμοξιφαίνη είναι αβέβαιη. Εργαστηριακές εξετάσεις: πρέπει παροδικά να διενεργούνται πλήρης αιματολογικές έλεγχος, έλεγχος ηπατικής λειτουργίας και λιπιδίων αίματος.

Σε μία μη ελεγχόμενη μελέτη σε 28 κορίτσια ηλικίας 2 έως 10 ετών με Σύνδρομο McCune Albright (MAS), που ελάμβαναν δόση 20 mg άπαξ ημερησίως για μέγιστη διάρκεια 12 μηνών, ο μέσος όγκος της μήτρας αυξήθηκε μετά από θεραπεία 6 μηνών και διπλασιάσθηκε στο τέλος της μελέτης διάρκειας ενός έτους. Ενώ αυτό το εύρημα είναι σύμφωνο με τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της ταμοξιφαίνης, αιτιολογική συσχέτιση δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. 5.1).

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

- Όταν το TAMOXIFEN χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κουμαρινικού τύπου αντιπηκτικά, μπορεί να προκαλέσει σημαντική αύξηση της αντιπηκτικής τους δράσης. Στις περιπτώσεις που απαιτείται η ταυτόχρονη χορήγηση, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση του ασθενή.
- Όταν το TAMOXIFEN χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κυτταροτοξικούς παράγοντες, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων (βλέπε επίσης 4.8 "Ανεπιθύμητες Ενέργειες").
- Η χρήση της ταμοξιφαίνης σε συνδυασμό με έναν αναστολέα της αρωματάσης ως επικουρική θεραπεία δεν έχει δείξει καλύτερη αποτελεσματικότητα συγκριτικά με τη χρήση της ταμοξιφαίνης σε μονοθεραπεία.
- Η γνωστή κύρια μεταβολική οδός για την ταμοξιφαίνη στον άνθρωπο είναι η απομεθυλίωση, που καταλύεται από τα ένζυμα CYP3A4. Έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία η φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με την ριφαμπικίνη, επαγωγέα του CYP3A4, που επιφέρει μείωση στα επίπεδα πλάσματος της ταμοξιφαίνης. Η σημασία του γεγονότος αυτού στην κλινική πρακτική δεν είναι γνωστή.
- Η φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με αναστολείς CYP2D6, που επιφέρει μείωση στα επίπεδα του πλάσματος του ενεργού μεταβολίτου της ταμοξιφαίνης, 4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen (endoxifen), έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή.
- Έχουν περιγραφεί κάποιες περιπτώσεις ουραιμικού-αιμολυτικού συνδρόμου σε ασθενείς που ελάμβαναν Mitomycin και ταμοξιφαίνη.
- Η ταμοξιφαίνη είναι ισχυρός αναστολέας του κυτοχρώματος P450. Η επίδρασή της στον μεταβολισμό και στην αποβολή άλλων αντινεοπλασματικών φαρμάκων, όπως η κυκλοφωσφαμιδη ή άλλων φαρμάκων που απαιτούν την λειτουργία των οξειδασών για να μεταβολισθούν είναι άγνωστη.
- Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν αναφερθεί αύξηση της τιμής της T<sub>4</sub> του πλάσματος χωρίς όμως υπερθυρεοειδισμό, μεταβολές στον καρυοτυπικό δείκτη κολπικών επιχρισμάτων και υπερλιπιδαιμία.
- Η ταμοξιφαίνη αυξάνει τις ντοπαμινεργικές δράσεις της βρωμοκρυπτίνης, ενώ πιθανόν να αυξάνονται τα επίπεδα της ίδιας στο πλάσμα.

#### 4.6 Κύηση και γαλουχία

**Κύηση:** Το TAMOXIFEN δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε έγκυες γυναίκες που είχαν πάρει TAMOXIFEN αναφέρθηκε μικρός αριθμός αποβολών, ανωμαλιών κατά τη γέννηση και εμβρυϊκών θανάτων, αν και δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική σχέση.

Σε μοντέλα τρωκτικών στα οποία χορηγήθηκε ταμοξιφαίνη κατά το χρόνο ανάπτυξης της αναπαραγωγικής οδού του εμβρύου, παρατηρήθηκαν αλλοιώσεις παρόμοιες με αυτές που προκαλούνται από την οιστραδιόλη, αιθινυλοιστραδιόλη, κλομιφαίνη και διαιβυλστίλβεστρολή (DES). Αν και η κλινική συσχέτιση αυτών των αλλοιώσεων είναι άγνωστη, μερικές από αυτές, ειδικά η αδενωμάτωση του κόλπου, είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε νεαρές γυναίκες οι

οποίες έχουν εκτεθεί σε DES στη μήτρα και οι οποίες εμφανίζουν 1 στις 1000 κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου εκ διαυγών κυττάρων του κόλπου ή του τραχήλου της μήτρας.

Η ταμοξιφαίνη έχει χορηγηθεί σε μικρό μόνο αριθμό εγκύων γυναικών.

Δεν έχει αναφερθεί ότι η έκθεση αυτή προκαλεί επακόλουθη αδενωμάτωση του κόλπου ή καρκίνο εκ διαυγών κυττάρων του κόλπου ή του τραχήλου της μήτρας σε νεαρές γυναίκες που εκτέθηκαν ενδομητρίως σε ταμοξιφαίνη.

Πρέπει αν δίδεται συμβουλή στις γυναίκες να μην μένουν έγκυοι ενώ παίρνουν TAMOXIFEN και θα πρέπει να χρησιμοποιούν διάφραγμα ή άλλες μη ορμονικές αντισυλληπτικές μεθόδους εάν είναι σεξουαλικά ενεργές.

Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες πρέπει να αποκλεισθεί, πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου, το ενδεχόμενο κύησης.

Επίσης οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο σε περίπτωση εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια λήψης TAMOXIFEN ή μέσα σε δύο μήνες από τη διακοπή της θεραπείας.

**Γαλουχία:** Δεν είναι γνωστό εάν το TAMOXIFEN εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και γι' αυτό δεν συνιστάται η χορήγηση του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Η απόφαση για τη διακοπή της γαλουχίας ή τη διακοπή του TAMOXIFEN θα πρέπει να ληφθεί, αφού αξιολογηθεί η σημασία της χορήγησης του φαρμάκου για την μητέρα.

**4. 7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης & χειρισμού μηχανημάτων**  
**Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το TAMOXIFEN ελαττώνει την ικανότητα για τις δραστηριότητες αυτές.**

**4. 8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ταξινομηθούν ως οφειλόμενες στη φαρμακολογική δράση του φαρμάκου π.χ. εξάψεις, αιμορραγία και εκκρίσεις από τον κόλπο, κνησμός του αιδοίου και αναζωπύρωση του όγκου, ή ως περισσότερο γενικές ανεπιθύμητες ενέργειες π.χ. δυσανεξία από το γαστρεντερικό, πονοκέφαλος, ζάλη και σποραδικά κατακράτηση υγρών και αλωπεκία.

Όταν τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σοβαρές, είναι συχνά δυνατόν να τεθούν υπό έλεγχο με μια απλή μείωση της δόσολογίας (εντός του συνιστώμενου εύρους δόσολογίας) χωρίς να επηρεασθεί ο έλεγχος της ασθένειας.

Έχουν αναφερθεί δερματικά εξανθήματα (περιλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων πολυμόρφου ερυθήματος, συνδρόμου Stevens-Johnson και φουσσαλιδώδους τέμφιγος) και σπάνια αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβανομένου αγγειοιδήματος.

Ένας μικρός αριθμός ασθενών με οστικές μεταστάσεις εμφάνισε υπερασβεστιαμία κατά την έναρξη της θεραπείας.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν TAMOXIFEN για καρκίνο του μαστού έχει αναφερθεί μείωση του αριθμού των θρομβοκυττάρων, συνήθως μόνο 80.000-90.000 θρομβοκύτταρα ανά κυβ. χιλ. αλλά μερικές φορές και λιγότερα.

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται TAMOXIFEN έχει περιγραφεί ένας αριθμός περιπτώσεων, οπτικών διαταραχών που περιλαμβάνουν σπάνιες αναφορές για θόλωση του κερατοειδούς, μείωση της οπτικής οξύτητας και αμφιβληστροειδοπάθεια. Έχει αναφερθεί αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καταρράκτη σε συνδυασμό με τη χορήγηση ταμοξιφαίνης.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οπτικής νευροπάθειας και οπτικής νευρίτιδας σε ασθενείς που λαμβάνουν ταμοξιφαίνη και, σε μικρό αριθμό περιστατικών έχει επέλθει τύφλωση.

Έχουν αναφερθεί ινομυώματα μήτρας, ενδομητρίωση και άλλες αλλοιώσεις του ενδομητρίου συμπεριλαμβανομένης υπερπλασίας και πολυπόδων.

Μετά τη χορήγηση TAMOXIFEN έχει παρατηρηθεί λευκοπενία, μερικές φορές σε συνδυασμό με αναιμία και/ή θρομβοπενία. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί ουδετεροπενία, η οποία μερικές φορές μπορεί να είναι σοβαρή.

Υπάρχουν στοιχεία για αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και θρομβοεμβολικών επεισοδίων συμπεριλαμβανομένης θρόμβωσης των εν τω βάθει φλεβών και πνευμονικής εμβολής κατά τη διάρκεια θεραπείας με ταμοξιφαίνη. Όταν το TAMOXIFEN χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κυτταροτοξικούς παράγοντες υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Συχνά έχουν αναφερθεί κράμπες στα κάτω άκρα σε ασθενείς που λαμβάνουν TAMOXIFEN. Πολύ σπάνια, έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεσης πνευμονίτιδας. Το TAMOXIFEN έχει συσχετισθεί με αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων και σε σπάνιες περιπτώσεις με έναν αριθμό σοβαρότερων ηπατικών ανωμαλιών που περιλαμβάνουν λιπώδη διήθηση του ήπατος, χολόσταση, ηπατίτιδα και ηπατική νέκρωση. Σπάνια μπορεί να συσχετισθεί με τη χρήση ταμοξιφαίνης, αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων του ορού, σε ορισμένες περιπτώσεις σε συνδυασμό με παγκρεατίτιδα. Σε προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες στις οποίες χορηγήθηκε TAMOXIFEN παρατηρήθηκαν μερικές φορές κυστικά ωθηκικά αδενώματα. Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου και σαρκωμάτων της μήτρας (κυρίως κακοήθεις μικτοί όγκοι Muller) έχει αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία και τη διάρκεια θεραπείας με TAMOXIFEN.

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Θεωρητικά η υπερβολική δοσολογία μπορεί να εκδηλωθεί με αύξηση των φαρμακολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν παραπάνω. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα δείχνουν ότι ακραία υπερδοσολογία (100-200 φορές η συνιστώμενη ημερήσια δόση) μπορεί να προκαλέσει οιστρογονικά αποτελέσματα.

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές, σύμφωνα με τις οποίες η χορήγηση του TAMOXIFEN σε θεραπευτικές δόσεις και πιο συχνά σε δόσεις πολλαπλάσιες της εγκεκριμένης μπορεί να συσχετισθεί με επιμήκυνση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο και η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική.

Οξεία υπερδοσολογία δεν έχει αναφερθεί.

Μετά από χορήγηση πολύ μεγάλων δόσεων αναφέρθηκε νευροτοξικότητα, τρόμος, ζωηρά αντανάκλαστικά, αστάθεια, ζάλη. Παρουσιάστηκαν 3-5 μέρες μετά την έναρξη και σταμάτησαν 2-5 μέρες μετά τη διακοπή. Η νευροτοξικότητα δεν παραμένει μόνιμα.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες Κωδικός ATC: L02 BA01

Η ταμοξιφαίνη είναι μη στεροειδές φάρμακο τριφαινυλινικής δομής, που εμφανίζει σύνθετο φάσμα αντιοιστρογονικών και οιστρογονικών φαρμακολογικών επιδράσεων στους διάφορους ιστούς. Σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, στο επίπεδο του όγκου, η ταμοξιφαίνη δρα πρωταρχικά σαν αντιοιστρογόνο, εμποδίζοντας τη σύνδεση των οιστρογόνων με τους οιστρογονικούς υποδοχείς. Σε γυναίκες με όγκους με θετικούς ή άγνωστης φύσης οιστρογονοϋποδοχείς, η επικουρική χορήγηση ταμοξιφαίνης αποδείχθηκε ότι ελαττώνει σημαντικά την επανεμφάνιση της νόσου και βελτιώνει την 10ετή επιβίωση, επιτυγχάνοντας σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα με 5ετή θεραπεία σε σχέση με θεραπεία ενός ή δύο ετών.

Αυτά τα ευεργετικά αποτελέσματα είναι σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητα από την ηλικία, την εμμηνόπαυσιακή κατάσταση, τη δοσολογία της ταμοξιφαίνης και τη συμπληρωματική χημειοθεραπεία.

Στην κλινική πράξη, αναγνωρίζεται ότι η ταμοξιφαίνη οδηγεί σε μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας στο αίμα σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες σε ποσοστό 10-20%. Επιπλέον η ταμοξιφαίνη έχει αναφερθεί ότι οδηγεί σε διατήρηση της οστικής πυκνότητας στις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες.

Μία μη ελεγχόμενη μελέτη διεξήχθη σε μία ετερογενή ομάδα 28 κοριτσιών ηλικίας 2 έως 10 ετών με Σύνδρομο McCune Albright (MAS), που ελάμβαναν δόση 20 mg άπαξ ημερησίως για μέγιστη διάρκεια 12 μηνών. Μεταξύ των ασθενών που ανέφεραν κολπική αιμορραγία κατά την περίοδο προ της μελέτης, το 62% (13 από 21 ασθενείς) δεν παρουσίασε αιμορραγία για περίοδο 6 μηνών και το 33% (7 από 21) δεν παρουσίασε κολπική αιμορραγία καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Ο μέσος όγκος της μήτρας αυξήθηκε μετά από θεραπεία 6 μηνών και διπλασιάστηκε στο τέλος της μελέτης διάρκειας ενός έτους. Ενώ αυτό το εύρημα είναι σύμφωνο με τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της ταμοξιφαίνης, αιτιολογική συσχέτιση δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. 4.4). Δεν υπάρχουν μακροπρόθεσμα

**στοιχεία ασφάλειας στα παιδιά. Ειδικότερα, τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της ταμοξιφαίνης στην αύξηση, την εφηβεία, και την γενική ανάπτυξη δεν έχουν εξετασθεί.**

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά τη λήψη από το στόμα το TAMOXIFEN απορροφάται ταχέως και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό επιτυγχάνονται σε 4-7 ώρες. Η ταμοξιφαίνη μεταβολίζεται ευρέως. Ο κυριότερος μεταβολίτης είναι η N-desmethyl-tamoxifen, του οποίου η βιολογική δράση προσομοιάζει με αυτή της ταμοξιφαίνης. Δευτερεύοντες μεταβολίτες είναι η 4-hydroxytamoxifen και ένα αλκοολούχο παράγωγο.

Χρόνια χορήγηση ταμοξιφαίνης 10 mg, χορηγούμενα 2 φορές ημερησίως για 3 μήνες σε ασθενείς, έχει ως αποτέλεσμα την επίτευξη μέσων συγκεντρώσεων σε σταθεροποιημένη κατάσταση στο πλάσμα 120mg/ml για την ταμοξιφαίνη και 336 ng/ml για το N-desmethyl-tamoxifen.

Μετά από εφάπαξ δόση 20 mg tamoxifen η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ήταν 40ng/ml 5 ώρες μετά τη χορήγηση.

Η μέση συγκέντρωση στη σταθεροποιημένη κατάσταση (περίπου 300mg/ml) επιτυγχάνεται ύστερα από θεραπευτικά τεσσάρων εβδομάδων με 40 mg ημερησίως.

Μετά την έναρξη της θεραπείας οι σταθερές συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 4 εβδομάδες για την ταμοξιφαίνη και σε 8 εβδομάδες για την N-desmethyl-tamoxifen που υποδηλώνει χρόνο ημιζωής 14 ημερών για αυτόν τον μεταβολίτη.

Το φάρμακο συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του ορού (>99%).

Η ταμοξιφαίνη μεταβολίζεται ευρέως. Ο μεταβολισμός γίνεται με υδροξυλίωση, απομεθυλίωση και σύζευση, δίνοντας αρκετούς μεταβολίτες που έχουν παρόμοια φαρμακολογική δράση με την αρχική ένωση και συμβάλλουν έτσι στο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Το φάρμακο αποβάλλεται κυρίως μεταβολισμένο. Λιγότερο από το 30% αποβάλλεται αμετάβλητο.

Μετά την από του στόματος χορήγηση 65% της χορηγηθείσης δόσης αποβάλλεται από το σώμα σε μία περίοδο 2 εβδομάδων κυρίως από τα κόπρανα.

Η μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της ταμοξιφαίνης είναι διφασική με χρόνο ημιζωής 5-7 ημέρες. Υπολογίσθηκε ότι το ίδιο φάρμακο έχει χρόνο υποδιπλασιασμού 7 ημέρες περίπου, ενώ η N-desmethyl-tamoxifen, ο κύριος μεταβολίτης στην κυκλοφορία, έχει χρόνο υποδιπλασιασμού 14 ημέρες.

Σε μία κλινική μελέτη όπου κορίτσια ηλικίας μεταξύ 2 και 10 ετών με Σύνδρομο McCune Albright (MAS) ελάμβαναν 20 mg ταμοξιφαίνης άπαξ ημερησίως για μέγιστη διάρκεια μέχρι 12 μηνών, εμφανίσθηκε μία εξαρτώμενη από την ηλικία μείωση στην κάθαρση και μία αύξηση στην έκθεση (AUC), (με τιμές μέχρι 50% υψηλότερες στους νεότερους ασθενείς) συγκριτικά με τους ενήλικες ασθενείς.

## 5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

**Καρκινογένεση:** Μελέτη σε αρουραίους (δοσολογία 5, 20, 35 mg/kg/ημέρα για 2 χρόνια) προκάλεσε την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων σε όλες τις δόσεις. Η συχνότητά τους ήταν μεγαλύτερη όταν η δόση ήταν 20 ή 35 mg/kg/ημέρα από ότι όταν ήταν 5 mg/kg/ημέρα.

Σε δύο άλλες μελέτες παρουσιάσθηκαν ηπατικού όγκοι που σε μία εξ' αυτών ήταν κακοήθεις.

Επιδράσεις στο ενδοκρινολογικό σύστημα διερευνήθηκαν σε ποντίκια μετά από 13 μήνες χορήγηση. Όγκοι των κοκκιωματωδών κυττάρων των ωοθηκών και των διαμέσων κυττάρων των όρχεων ανευρέθησαν στα ποντίκια που ελάμβαναν ταμοξιφαίνη.

**Μεταλλαξιογένεση:** Σε διάφορα in vitro και in vivo συστήματα δεν παρατηρήθηκε γονιδιοτοξικότητα. Αυξημένα επίπεδα DNA adducts βρέθηκαν στο ήπαρ αρουραίων μετά τη χορήγηση tamoxifen.

In vitro παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα μικροπυρηνικών σχηματισμών σε κυτταρικές σειρές ανθρωπίου λεμφοβλαστώματος (MCL-5).

Τα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της γονιδιοτοξικής δράσης της ταμοξιφαίνης στα ανωτέρω υποστρώματα.

**Επίδραση στην γονιμότητα:** Η γονιμότητα μειώθηκε σε θηλυκούς αρουραίους μετά από χορήγηση 0.04 mg/kg για 2 εβδομάδες πριν την γονιμοποίηση και έως την 7<sup>η</sup> μέρα της εγκυμοσύνης.

Παρατηρήθηκε μειωμένος αριθμός εμφυτεύσεων και όλα τα έμβρυα ευρέθησαν νεκρά.

Χορήγηση σε αρουραίους 0.16 mg/kg κατά τις ημέρες 7-17 της εγκυμοσύνης προκάλεσε αύξηση του αριθμού των εμβρυϊκών θανάτων.

Χορήγηση σε κονίκλους 0.125 mg/kg κατά τις ημέρες 6-18 της εγκυμοσύνης προκάλεσε αποβολή ή πρόωρο τοκετό. Θάνατος εμβρύων προκλήθηκε με μεγαλύτερες δόσεις.

Παρά το ότι οι χορηγηθείσες δόσεις σε αρουραίους και κονίκλους προκάλεσαν διακοπή των κυήσεων, στα επιβιώσαντα έμβρυα δε διαπιστώθηκαν τερατογενετικές εκδηλώσεις.

Η ταμοξιφαίνη είναι φάρμακο για το οποίο έχει αποκτηθεί εκτεταμένη κλινική εμπειρία. Σχετικές πληροφορίες για τον συνταγογράφο παρέχονται και σε άλλα σημεία της Περίληψης Χαρακτηριστικών του προϊόντος. (Βλέπε 4.6 “Κύηση και Γαλουχία”).

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

### 6.2 Ασυμβατότητες Καμία γνωστή

### 6.3 Διάρκεια ζωής

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

### 6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού Να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

## 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

2. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **TAMOXIFEN CITRATE** τροποποιείται ως εξής:

### ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

#### 1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

##### 1.1 Ονομασία:

## 1.2 Σύνθεση

Δραστική ουσία: Tamoxifen citrate  
Έκδοχα:

## 1.3 Φαρμακοτεχνική μορφή

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο για λήψη από το στόμα

## 1.4 Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία

Δισκία των 10 mg και 20 mg tamoxifen.

## 1.5 Περιγραφή-Συσκευασία

## 1.6 Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία

Ανταγωνιστικό ορμονών

## 1.7 Υπεύθυνος κυκλοφορίας

## 1.8 Παρασκευαστής

## 2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

Οι οδηγίες αυτού του φυλλαδίου αναφέρονται μόνο στο συγκεκριμένο φάρμακο που σας χορήγησε ο γιατρός σας, το TAMOXIFEN. Παρακαλούμε διαβάστε τις προσεκτικά. Θα σας δώσουν σημαντικές πληροφορίες αλλά δεν μπορούν να σας τα εξηγήσουν όλα. Εάν έχετε κάποιες ερωτήσεις, ή δεν είστε σίγουροι για κάτι, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### 2.1 Γενικές πληροφορίες

Το TAMOXIFEN ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται ανταγωνιστικά ορμονών.

### 2.2 Ενδείξεις

Συμπληρωματική θεραπεία αρχικών σταδίων καρκίνου του μαστού. Ανακουφιστική θεραπεία μεταστατικού καρκίνου του μαστού στις γυναίκες. Αποτελεί φάρμακο εκλογής σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, όπου τα 2/3 των περιπτώσεων καρκίνου είναι θετικά σε οιστρογονικούς υποδοχείς. Το φάρμακο έχει επίσης δράση και στον καρκίνο του μαστού των ανδρών. Ευνοϊκή ανταπόκριση παρατηρείται σε ποσοστό 20-30% του συνόλου των γυναικών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, ενώ φθάνει το 60% σε γυναίκες με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς. Αντίθετα σε γυναίκες στις οποίες δεν ανιχνεύονται οιστρογονικοί υποδοχείς το ποσοστό ευνοϊκής ανταπόκρισης είναι κάτω του 10%. Καλύτερη γενικά ανταπόκριση εμφανίζουν οι μεταστάσεις των μαλακών μορίων και λεμφαδένων, ενώ λιγότερο καλή οι οστικές και ελάχιστα οι ηπατικές. Προηγούμενη ανταπόκριση σε ορμονοθεραπεία προδικάζει και ευνοϊκή ανταπόκριση στην ταμοξιφαίνη.

### 2.3 Αντενδείξεις

#### Δεν πρέπει να πάρετε TAMOXIFEN:

Αν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος και δύο μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου διότι μπορεί να προκαλέσετε βλάβη στο έμβρυο

Σε όλες τις περιπτώσεις οξείας πορφυρίας

Αν έχετε υπερευαίσθησία σε κάποιο από τα συστατικά του φαρμάκου

Δεν χορηγείται σε παιδιά

### 2.4 Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση

#### 2.4.1 Γενικά: Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν αρχίσετε θεραπεία με TAMOXIFEN:

Αν έχετε παρουσιάσει ποτέ θρόμβωση διότι έχει διαπιστωθεί αυξημένη επιρρέπεια για θρομβοεμβολικά επεισόδια και πνευμονική εμβολή, η οποία πιθανόν να επιτείνεται με την σύγχρονη χορήγηση κυτταροτοξικών φαρμάκων.

Αν προτίθεστε να μείνετε έγκυος

Αν παρατηρήσετε κάτι από τα παρακάτω ειδοποιήστε αμέσως τον γιατρό σας:

Νέους όγκους στο στήθος

Κολπική αιμορραγία



- Μεταβολές στον κύκλο
- Μεταβολές στα κολπικά εκκρίματα
- Πόνο στην πύελο
- Οίδημα ή ευαισθησία στον αστράγαλο
- Ανεξήγητο λαχάνιασμα
- Ξαφνικό πόνο στο στήθος
- Βήχα με αίμα
- Μεταβολές στην όραση, διότι έχει αναφερθεί ότι μπορεί να μειώσει την οπτική οξύτητα και να προκαλέσει θόλωση του κερατοειδούς, καταρράκτη και αμφιβληστροειδοπάθεια.

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές, σύμφωνα με τις οποίες η χορήγηση του TAMOXIFEN σε θεραπευτικές δόσεις και πιο συχνά σε δόσεις πολλαπλάσιες της εγκεκριμένης μπορεί να συσχετισθεί με επιμήκυνση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Έχει αναφερθεί υπερασβεστιαμία σε μερικούς ασθενείς με καρκίνο του μαστού με οστικές μεταστάσεις εντός μερικών εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με ταμοξιφαίνη.

Η θεραπεία με ταμοξιφαίνη έχει συσχετισθεί με αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων και σε σπάνιες περιπτώσεις σοβαρότερες διαταραχές του ήπατος.

Δια τούτο πρέπει να περιοδικά να διενεργείται πλήρης αιματολογικός έλεγχος, έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας και των λιπιδίων του αίματος.

**2.4.2 Ηλικιωμένοι:** Ισχύει ότι και για τους ενήλικες

**2.4.3 Κύηση:** Δεν πρέπει να πάρετε ταμοξιφαίνη αν είστε έγκυος, αλλά ούτε και να μείνετε έγκυος για δύο μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Πριν αρχίσετε θεραπεία με ταμοξιφαίνη πρέπει να βεβαιωθείτε ότι δεν είστε έγκυος και να λαμβάνετε τα κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

**2.4.4 Γαλουχία:** Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ταμοξιφαίνη.

**2.4.5 Παιδιά:** Δεν χορηγείται σε παιδιά

**2.4.6 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Δεν αναφέρεται

**2.4.7 Ειδικές προφυλάξεις για τα περιεχόμενα έκδοχα:** Περιέχει λακτόζη και διοξείδιο του τιτανίου, που μπορεί να προκαλέσει ευαισθησία σε κάποιο αριθμό ασθενών.

## 2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες

Πριν πάρετε το φάρμακό σας, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων αυτών που αγοράσατε χωρίς συνταγή γιατρού. Ειδικά, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε αντιπηκτικά όπως η βαρφαρίνη, διότι τότε απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση, κυτταροτοξικά, διότι τότε υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων, Mitomycin, διότι έχουν περιγραφεί κάποιες περιπτώσεις ουραιμικού-αιμολυτικού συνδρόμου, βρωμοκρυπτίνη, διότι η ταμοξιφαίνη αυξάνει τις ντοπαμινεργικές δράσεις της ή άλλα αντινεοπλασματικά φάρμακα.

Η χρήση της ταμοξιφαίνης σε συνδυασμό με έναν αναστολέα της αρωματάσης ως επικουρική θεραπεία δεν έχει δείξει καλύτερη αποτελεσματικότητα συγκριτικά με τη χρήση της ταμοξιφαίνης σε μονοθεραπεία.

Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν αναφερθεί αύξηση της τιμής της T<sub>4</sub> του πλάσματος χωρίς όμως υπερθυρεοειδισμό, μεταβολές στον καρυστυπικό δείκτη κολπικών επιχρισμάτων και υπερλιπιδαιμία.

## 2.6 Δοσολογία

\* Ακολουθήστε τις οδηγίες του γιατρού σας για το πότε και πως να παίρνετε τα δισκία σας. Παρακαλούμε διαβάστε τα κείμενα που αναγράφονται στον περιέκτη. Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν δεν είστε σίγουροι.

\* Η συνηθισμένη δόση είναι 20 mg έως 40 mg την ημέρα.

Δοσολογίες άνω των 20 mg ημερησίως πρέπει να δίνονται σε δύο δόσεις (πρωί και βράδυ).

\* Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με λίγο νερό.

\* Προσπαθήστε να παίρνετε τα δισκία σας την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

\* Μη σταματήσετε να παίρνετε τα δισκία σας ακόμη και εάν αισθάνεστε καλά, εκτός εάν σας συμβουλευθεί ο γιατρός σας.

Στην πρώιμη νόσο, σύμφωνα με τα ισχύοντα, συνιστάται διάρκεια θεραπείας, όχι μικρότερη από 5 χρόνια. Δεν έχει ακόμη καθοριστεί η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας με TAMOXIFEN.

## **2.7 Υπερδοσολογία - Αντιμετώπιση**

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία από την κανονική σας δόση, απευθυνθείτε στον γιατρό σας ή στο πλησιέστερο νοσοκομείο.

Θεωρητικά, η υπερβολική δοσολογία μπορεί να εκδηλωθεί με αύξηση των φαρμακολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν παραπάνω. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα δείχνουν ότι ακραία υπερδοσολογία (100-200 φορές η συνιστώμενη ημερήσια δόση) μπορεί να προκαλέσει οιστρογονικά αποτελέσματα. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο και η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική.

Οξεία υπερδοσολογία δεν έχει αναφερθεί.

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων Αθηνών: 210- 7793777

## **2.8 Τι πρέπει να γνωρίζετε στην περίπτωση που παραλείψετε κάποια δόση**

Εάν παραλείψετε μια δόση, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Μην παίρνετε δύο δόσεις ταυτόχρονα.

## **2.9 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως με όλα τα φάρμακα, μερικές φορές παρουσιάζονται ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ταξινομηθούν ως οφειλόμενες στην φαρμακολογική δράση του φαρμάκου π.χ. εξάψεις, αιμορραγία και εκκρίσεις από τον κόλπο, κνησμός του αιδοίου και αναζωπύρωση του όγκου, ή ως περισσότερο γενικές ανεπιθύμητες ενέργειες π.χ. δυσανεξία από το γαστρεντερικό, πονοκέφαλος, ζάλη και σποραδικά κατακράτηση υγρών και αλωπεκία.

Όταν τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σοβαρές, είναι συχνά δυνατόν να τεθούν υπό έλεγχο με μια απλή μείωση της δοσολογίας (εντός του συνιστώμενου εύρους δοσολογίας) χωρίς να επηρεασθεί ο έλεγχος της ασθένειας.

Έχουν αναφερθεί δερματικά εξανθήματα (περιλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων πολύμορφου ερυθήματος, συνδρόμου Stevens-Johnson και φυσαλιδώδους πέμφιγος) και σπάνια αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβανομένου αγγειοοιδήματος.

Ένας μικρός αριθμός ασθενών με οστικές μεταστάσεις εμφάνισε υπερασβεστιαμία κατά την έναρξη της θεραπείας.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταμοξιφαίνη για καρκίνο του μαστού έχει αναφερθεί μείωση του αριθμού των θρομβοκυττάρων, συνήθως μόνο 80.000-90.000 θρομβοκύτταρα ανά κυβ. χιλ. αλλά μερικές φορές και λιγότερα.

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταμοξιφαίνη έχει περιγραφεί ένας αριθμός περιπτώσεων, οπτικών διαταραχών που περιλαμβάνουν σπάνιες αναφορές για θόλωση του κερατοειδούς, μείωση της οπτικής οξύτητας και αμφιβληστροειδοπάθεια. Έχει αναφερθεί αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καταρράκτη σε συνδυασμό με τη χορήγηση ταμοξιφαίνης.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οπτικής νευροπάθειας και οπτικής νευρίτιδας σε ασθενείς που λαμβάνουν ταμοξιφαίνη και, σε μικρό αριθμό περιστατικών έχει επέλθει τύφλωση.

Έχουν αναφερθεί ινομύματα μήτρας, ενδομητρίωση και άλλες αλλοιώσεις του ενδομητρίου συμπεριλαμβανομένης υπερπλασίας και πολύποδα.

Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στις οποίες χορηγήθηκε TAMOXIFEN παρατηρήθηκαν μερικές φορές κυστικά ωθηκικά αδενώματα.

Μετά τη χορήγηση TAMOXIFEN έχει παρατηρηθεί λευκοπενία, μερικές φορές σε συνδυασμό με αναιμία και/ή θρομβοπενία. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί ουδετεροπενία, η οποία μερικές φορές μπορεί να είναι σοβαρή.

Υπάρχουν στοιχεία για αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και θρομβοεμβολικών επεισοδίων συμπεριλαμβανομένης θρόμβωσης των εν τω βάθει φλεβών και πνευμονικής εμβολής κατά τη διάρκεια θεραπείας με ταμοξιφαίνη. Όταν το TAMOXIFEN χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κυταροτοξικούς παράγοντες υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Συχνά έχουν αναφερθεί κράμπες στα κάτω άκρα σε ασθενείς που λαμβάνουν TAMOXIFEN.

Πολύ σπάνια, έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεσης πνευμονίτιδας.

Η ταμοξιφαίνη έχει συσχετισθεί με αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων και σε σπάνιες περιπτώσεις με έναν αριθμό σοβαρότερων ηπατικών ανωμαλιών που περιλαμβάνουν λιπώδη διήθηση του ήπατος, χολόσταση, ηπατίτιδα και ηπατική νέκρωση.

Σπάνια μπορεί να συσχετισθεί με την χρήση της ταμοξιφαίνης, αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων του ορού σε ορισμένες περιπτώσεις σε συνδυασμό με παγκρεατίτιδα.

Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου και σαρκωμάτων μήτρας (κυρίως κακοήθεις μικτοί όγκοι Muller) έχει αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία και τη διάρκεια θεραπείας με το TAMOXIFEN.

Μην ανησυχήσετε με αυτόν τον κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών. Πιθανώς να μην παρουσιασθεί καμία από αυτές.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν νομίζετε ότι παρουσιάζονται κάποια από τα παραπάνω ή κάποια άλλα προβλήματα με τα δισκία σας.

ΣΤΑΜΑΤΗΣΤΕ ΝΑ ΠΑΙΡΝΕΤΕ TAMOXIFEN και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως, σε οποιαδήποτε από τις παρακάτω περιπτώσεις:

- \* Αν εμφανίσετε δυσκολία στην αναπνοή, με ή χωρίς πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα και/ή το λαιμό.
- \* Αν εμφανίσετε πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα και/ή το λαιμό, που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση
- \* Αν εμφανίσετε πρήξιμο στα χέρια, τα πόδια ή τους αστραγάλους
- \* Αν εμφανίσετε κνίδωση (φαγούρα με ή χωρίς εξάνθημα)

## 2.10 Ημερομηνία λήξης του προϊόντος

Αναγράφεται στην εξωτερική και εσωτερική συσκευασία.

## 2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

## 2.12 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών:

### 3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- \* Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευθεί τον γιατρό σας.
- \* Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανισθεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- \* Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεστε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- \* Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- \* Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάζετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- \* Να μη διατηρείτε τα φάρμακα στο λουτρό, διότι η ζέστη και η υγρασία μπορεί να τα αλλοιώσουν και να τα καταστήσουν επιβλαβή για την υγεία σας.
- \* Διατηρήστε τα φάρμακα στον αρχικό περιέκτη τους.
- \* Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει να σταματήσετε τη θεραπεία, καταστρέψτε το υπόλοιπο φάρμακο.
- \* Μην παίρνετε τα φάρμακα μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στον περιέκτη. Καταστρέψτε τα.
- \* Φυλάξτε τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος όπου τα παιδιά δεν μπορούν να τα δουν ή να τα φτάσουν. Τα φάρμακά σας μπορεί να βλάψουν τα παιδιά.

#### 4. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Το ΤΑΜΟΧΙΦΕΝ χορηγείται με ιατρική συνταγή.

3. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.
4. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η υπ' αριθμ. 48048/17-7-2008 Εγκύκλιος του ΕΟΦ.

1. ΕΤ. UCB Α.Ε.  
ΛΕΩΦ. ΒΟΥΛΙΑΓΜΕΝΗΣ 580  
164 52 ΑΡΓΥΡΟΥΠΟΛΗ

#### Αποδέκτες για ενέργεια :

1. Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης  
Δ/ση Φαρμάκων & Φαρμακείων  
Αριστοτέλους 17, 101 87 Αθήνα

Η ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΔΥΕΠ

2. ΓΕΕΘΑ/ΔΥΓ  
Λ. Μεσογείων 136  
155 61 Αθήνα

Δρ. Α. ΚΟΥΤΣΟΥΚΗ

3. Υπ. Εργασίας Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας  
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων  
Δ/ση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας  
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα  
(με την παράκληση ενημέρωσης των Ασφαλιστικών Ταμείων που παρέχουν Υγειονομική Περίθαλψη)

ΘΕΩΡΗΘΗΚΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΡΙΒΕΙΑ  
Ο ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΟΣ  
ΓΕΝΙΚΗΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΣ

4. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο  
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα  
(με την παράκληση ενημέρωσης των τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας)

5. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών  
Κορούζη 6, 117 43 Αθήνα

6. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο  
Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου  
118 54 Αθήνα  
(με την παράκληση ενημέρωσης των τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)

7. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών  
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων  
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα

8. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία  
Αγ.Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα

9. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περίθαλψης  
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα

10. Οίκος Ναύτου Πειραιώς  
Κ.Παλαιολόγου 15  
185 35 Πειραιάς

11. Οίκος Ναύτου Αθήνας  
Γλαύστωνος 2 & Πατησίων  
106 77 Αθήνα

12. Κέντρο Δηλητηριάσεων  
Νοσοκομείο Παιδών "Π. & Α. Κυριακού"  
115 27 Γουδί Αθήνα



ΕΛΕΝΗ ΑΡΓΥΡΟΥΠΟΥ

- ✓ 13. ΣΦΕΕ  
Λ.Βασ. Γεωργίου 50 & Μ. Ασίας  
152 33 Χαλάνδρι, Αθήνα
14. Λάμψα 7, 115 24 Αμπελόκηποι, Αθήνα
15. Σύλλογο Αντίπτων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων  
Οδός Τατοΐου  
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας  
146 10 Ν. Ερυθραία Αττικής
16. Δελτίο Αγορανομίας  
Πανεπιστημίου 42,
17. ΤΕΒΕ – Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
Αγ. Κωνσταντίνου 5,
18. Μη μέλη Συλλόγων  
(όπως ο πίνακας)

**ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:**

1. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων  
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
2. Γραμματεία Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων
3. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου  
ΜΣ/11-2009