

# ADIFEN®

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ADIFEN (tamoxifen citrate). Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο 10 mg και 20 mg.

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά.

Περιέχει tamoxifen citrate ισοδύναμη με 10 mg tamoxifen.

Περιέχει tamoxifen citrate ισοδύναμη με 20 mg tamoxifen.

Για τα έκδοχα βλέπε λήμμα 6.1

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 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 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 ADIFEN.

Παιδιά: Δεν συνιστάται.

#### 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 ADIFEN δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε έγκυες γυναίκες που είχαν πάρει ADIFEN αναφέρθηκε μικρός αριθμός αποβολών, ανωμαλιών κατά την γέννηση και εμβρυικών θανάτων, αν και δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική σχέση ( βλέπε επίσης κύηση και γαλουχία 4.6)

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.

Η έμμηνος ρύση καταστέλλεται σε ένα ποσοστό προεμμηνόπαυσιακών γυναικών που λαμβάνουν Tamoxifen citrate για τη θεραπεία καρκίνου του μαστού.

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

Σε προεμμηνόπαυσιακές 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 δευτέρων πρωτοπαθών όγκων σε θέσεις εκτός του ενδομήτριου 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 ADIFEN 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. Εάν συμβεί υπερασβεστιαμία 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 ένζυμων 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 αιματολογικός έλεγχος, έλεγχος υπατικής 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 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 5.1).

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

- Όταν το ADIFEN χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κουμαρινικού τύπου αντιπηκτικά, μπορεί να προκαλέσει σημαντική αύξηση της αντιπηκτικής του δράσης. Στις περιπτώσεις που απαιτείται η ταυτόχρονη χορήγηση, συνίσταται προσεχτική παρακολούθηση του ασθενή.
- Όταν το ADIFEN 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 ως 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 έλαβαν Mitomycin και ταμοξιφαίνη.
- Η ταμοξιφαίνη είναι ισχυρός αναστολέας του κυτοχρώματος P-450. Η επίδραση της στον μεταβολισμό και στην αποβολή άλλων αντινεοπλασματικών φαρμάκων, όπως η κυκλοφωσφαμίδη ή άλλων φαρμάκων που απαιτούν την λειτουργία των οξειδασών για να μεταβολισθούν είναι άγνωστη.
- Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν αναφερθεί αύξηση της T4 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 ADIFEN δεν πρέπει να χορηγείται κατά την διάρκεια της κύησης. Σε έγκυες γυναίκες που είχαν πάρει ADIFEN αναφέρθηκε μικρός αριθμός αποβολών, ανωμαλιών κατά την γέννηση και εμβρυικών θανάτων, αν και δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική σχέση.

Σε μοντέλα τρωκτικών στα οποία χορηγήθηκε ταμοξιφαίνη κατά τον χρόνο ανάπτυξης της αναπαραγωγικής οδού του εμβρύου, παρατηρήθηκαν αλλοιώσεις παρόμοιες με αυτές που προκαλούνται από την οιστραδιόλη, αιθινυλοιστραδιόλη, κλομιφαίνη και διαιθυλστυλβιστρόλη (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 ADIFEN 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 ADIFEN ή μέσα σε δύο μήνες από τη διακοπή της θεραπείας.

**Γαλουχία:** Δεν είναι γνωστό εάν το Tamoxifen citrate 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 ADIFEN 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 citrate ελαττώνει την ικανότητα για τις δραστηριότητες αυτές.

#### 4.8. 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 ADIFEN για καρκίνο του μαστού έχει αναφερθεί μείωση του αριθμού θρομβοκυττάρων, συνήθως μόνο 80.000 - 90.000 θρομβοκύτταρα ανά κυβ. χιλ. αλλά μερικές φορές και λιγότερα.

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ADIFEN 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 πολυπόδων.

Μετά τη χορήγηση του ADIFEN 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 επεισοδίων και θρομβοεμβολικών επεισοδίων συμπεριλαμβανομένης θρόμβωσης των εν τω βάθει φλεβών και πνευμονικής εμβολής κατά τη διάρκεια θεραπείας με ταμοξιφαίνη. Όταν το ADIFEN χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κυτταροτοξικούς παράγοντες υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Συχνά έχουν αναφερθεί κράμπες στα κάτω άκρα σε ασθενείς που λαμβάνουν ADIFEN. Πού σπάνια, έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεσης πνευμονίτιδας.

Το ADIFEN έχει συσχετισθεί με αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ένζυμων 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 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στις οποίες χορηγήθηκε ADIFEN 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 ADIFEN.

#### **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 παρακαλέσει οιστρογονικά αποτελέσματα. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές, σύμφωνα με τις οποίες η χορήγηση του ADIFEN σε θεραπευτικές δόσεις και πιο συχνά σε δόσεις πολλαπλάσιες της εγκεκριμένης μπορεί να συσχετισθεί με επιμήκυνση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Δεν υπάρχει αντίδοτο και η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική.

Οξεία υπερδοσολογία δεν έχει αναφερθεί.

Μετά από χορήγηση πολύ μεγάλων δόσεων αναφέρθηκε νευροτοξικότητα, τρόπος,

ζωηρά αντανακλαστικά, αστάθεια, ζάλη. Παρουσιάσθηκαν 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

Το Tamoxifen citrate (ταμοξιφαίνη) είναι μη στεροειδές φάρμακο τριφαινυλινικής δομής, που εμφανίζει σύνθετο φάσμα αντι-οιστρογονικών και οιστρογονικών φαρμακολογικών επιδράσεων στους διάφορους ιστούς. Σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, στο επίπεδο του όγκου, η ταμοξιφαίνη δρα πρωταρχικά σαν αντι-οιστρογόνο, εμποδίζοντας την σύνδεση των οιστρογόνων με τους οιστρογονικούς υποδοχείς. Σε γυναίκες με όγκους με θετικούς ή άγνωστης φύσης οιστρογονοϋποδοχείς, η επικουρική χορήγησης 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 η δύο ετών.

Αυτά τα ευεργετικά αποτελέσματα είναι σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητα από την ηλικία, την εμμηνοπαυσιακή 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 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε ποσοστό 10-20%. Επιπλέον, η ταμοξιφαίνη έχει αναφερθεί ότι οδηγεί σε διατήρηση της οστικής πυκνότητας στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

### 5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά τη λήψη από το στόμα το ADIFEN 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 μέσω συγκεντρώσεων σε σταθεροποιημένη κατάσταση στο πλάσμα 120 ng/ml για την ταμοξιφαίνη και 336 ng/ml για το N-desmethyl-tamoxifen.

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

Η μέση συγκέντρωση στη σταθεροποιημένη κατάσταση (περίπου 300 ng/ml) επιτυγχάνεται ύστερα από θεραπεία 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 ημιπερίοδο ζωής 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 με μια περίοδο 2 εβδομάδων κυρίως από τα κόπρανα.

Η μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της ταμοξιφαίνης είναι διφασική με ημιπερίοδο ζωής 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 12 μηνών, εμφανίσθηκε μία εξαρτώμενη από την ηλικία μείωση στην κάθαρση και μία αύξηση στην έκθεση (AUC) (με τιμές 50% υψηλότερες στους νεότερους ασθενείς) συγκριτικά με τους ενήλικες ασθενείς.

### 5.3. Προκλινικά δεδομένα 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 παρουσιάστηκαν ηπατικού όγκοι που σε μια εξ' αυτών ήταν κακοήθεις.

Επίδρασεις στο ενδοκρινολογικό σύστημα διερευνήθηκαν σε ποντίκια μετά από 13 μήνες χορήγησης. 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 τον 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 κόνικλους 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 κόνικλους προκάλεσαν διακοπή των κυήσεων, στα επιβιώσαντα έμβρυα δεν διαπιστώθηκαν τερατογενετικές εκδηλώσεις.

Η ταμοξιφαίνη είναι φάρμακο για το οποίο έχει αποκτηθεί εκτεταμένη κλινική εμπειρία.

Σχετικές πληροφορίες για το συνταγογράφο παρέχονται και σε άλλα σημεία της Περίληψης Χαρακτηριστικών του προϊόντος (βλέπε 4.6 «Κύηση και Γαλουχία»).

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1. Κατάλογος εκδόχων

Calcium phosphate dibasic, polyvidone K25, sodium starch glycollate (type A), magnesium stearate, silicon dioxide colloidal, cellulose microcrystalline.

### 6.2. Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή

### 6.3. Διάρκεια ζωής

60 μήνες

### 6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Σε θερμοκρασία μέχρι 30<sup>o</sup> C

### 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**  
MEDICAMERC A.E., Ελαιών 36, 14564 Κηφισιά, Τηλ: 210 8079013, Φαξ: 210 8078342.
- 8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**  
ADIFEN, Δισκία, Tab 10mg/tab : 26131/8-10-2007.  
ADIFEN, Δισκία, Tab 20mg/tab : 65045/8-10-2007.
- 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**  
ADIFEN, Δισκία, Tab 10mg/tab : 26131/8-10-2007.  
ADIFEN, Δισκία, Tab 20mg/tab : 65045/8-10-2007.
- 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**  
26-11-2009
-