

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zitazonium 10 mg
Zitazonium 20 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 10 mg tamoxifénu vo forme tamoxifénium-dihydrogen-citrátu.
Každá tableta obsahuje 20 mg tamoxifénu vo forme tamoxifénium-dihydrogen-citrátu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 10 mg tableta obsahuje 108,2 mg a každá 20 mg tableta obsahuje 216,4 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

10 mg tablety: Biele alebo sivobiele, okrúhle, ploché tablety so skosenými hranami s nápisom „ZITA” na jednej strane a bez nápisu na druhej strane.

20 mg tablety: Biele alebo sivobiele, okrúhle, ploché tablety so skosenými hranami s nápisom „ZT 20” na jednej strane a s deliacou ryhou na druhej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zitazonium je indikované dospelým pacientom na:

1. Liečbu karcinómu prsníka.
2. Liečbu anovulačnej neplodnosti.
3. Primárnu prevenciu karcinómu prsníka u žien so stredným alebo vysokým rizikom.

Ženy mladšie ako 30 rokov boli vylúčené zo skúšaní primárnej prevencie, takže účinnosť a bezpečnosť liečby tamoxifénom u týchto mladších žien nie sú známe.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

1. Rakovina prsníka

Dospelí

Odporúčaná denná dávka tamoxifénu je zvyčajne 20 mg. Pri vyšších dávkach sa nepreukázal žiadny ďalší prínos, pokiaľ ide o oneskorenú rekurenciu alebo zlepšenie prežívania u pacientov. Zásadné dôkazy podporujúce použitie liečby dávkou 30 – 40 mg denne nie sú k dispozícii, hoci sa tieto dávky u niektorých pacientov s pokročilým ochorením používali.

V prípade netolerovania liečby, pozri časť 5.1.

Staršie osoby

Podobné dávkovacie režimy tamoxifénu sa používali u starších osôb s rakovinou prsníka a u niektorých z týchto pacientov sa používal ako jediná liečba.

2. Anovulačná neplodnosť

Pred začatím ktoréhokoľvek cyklu liečby, či už počiatočného alebo následného, je potrebné vylúčiť možnosť gravidity.

U žien s pravidelnou menštruáciou, ale s anovulačnými cyklami, pozostáva počiatočný cyklus liečby z 20 mg podávaných denne na druhý, tretí, štvrtý a piaty deň menštruačného cyklu. Ak sú záznamy bazálnej teploty neuspokojivé alebo pre-ovulačný cervikálny hlien naznačuje, že počiatočný cyklus nebol úspešný, počas nasledujúcich menštruačných cyklov sa môžu podať ďalšie cykly liečby so zvýšenou dávkou 40 mg a následne 80 mg denne.

U žien, ktoré nemajú pravidelnú menštruáciu, môže počiatočný cyklus liečby začať kedykoľvek. Ak nie sú identifikovateľné žiadne príznaky ovulácie, následný cyklus liečby môže začať o 45 dní so zvýšenou dávkou, tak ako je uvedené vyššie. Ak pacientka reaguje na liečbu menštruáciou, nasledujúci cyklus liečby sa začína na druhý deň menštruačného cyklu.

3. Primárna prevencia rakoviny prsníka

Liečbu Zitazoniom na primárnu prevenciu rakoviny prsníka by mal zahájiť iba lekár so skúsenosťami s touto indikáciou a ako súčasť spoločného postupu pri starostlivosti o pacientku s vhodnou identifikáciou, manažmentom a následným sledovaním.

Odporúčaná dávka je 20 mg denne počas 5 rokov pre ženy so stredným alebo vysokým rizikom. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na podporu vyššej dávky alebo dlhšieho obdobia používania.

Pred začatím liečby je nevyhnutné zhodnotiť potenciálne prínosy a riziká, vrátane výpočtu rizika vzniku rakoviny prsníka u pacientky podľa miestnych smerníc a nástrojov na hodnotenie rizík. K dispozícii sú validované algoritmy, ktoré počítajú riziko rakoviny prsníka na základe charakteristík, ako sú vek, rodinná anamnéza, genetické faktory, reprodukčné faktory a anamnéza ochorenia prsníka. Užívanie Zitazonia má byť súčasťou programu, ktorý zahŕňa pravidelné sledovanie prsníkov prispôbené konkrétnej žene, berúc do úvahy jej riziko rakoviny prsníka.

Pediatrická populácia

Použitie Zitazonia sa u detí neodporúča, pretože bezpečnosť a účinnosť neboli doteraz stanovené (pozri časti 5.1 a 5.2).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Zitazonium sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita. Premenopauzálne pacientky sa majú pred začatím liečby rakoviny prsníka alebo neplodnosti starostlivo vyšetriť, aby sa vylúčila možnosť gravidity (pozri aj časť 4.6).
- Súbežná liečba anastrozolom (pozri časť 4.5).
- Liečba neplodnosti: Pacientky s osobnou alebo rodinnou anamnézou potvrdených idiopatických venózných tromboembolických príhod alebo so známym genetickým defektom.
- Primárna prevencia rakoviny prsníka:
 - Ženy s anamnézou hlbokej žilovej trombózy alebo pľúcnej embólie.
 - Ženy, ktoré vyžadujú súbežnú liečbu antikoagulantom kumarínového typu (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia a opatrenia pri používaní sa líšia v závislosti od liečenej indikácie.

V súvislosti s liečbou Zitazonium boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reaction, SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. V čase predpisovania je potrebné pacientov upozorniť na prejavy a príznaky a starostlivo sledovať kožné reakcie. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, Zitazonium sa musí okamžite vysadiť a je potrebné zvážiť alternatívnu liečbu (ak je to vhodné). Ak sa u pacienta vyvinula závažná kožná reakcia, ako je SJS alebo TEN pri používaní Zitazonia, liečba Zitazoniom sa už nikdy nesmie opätovne začať u tohto pacienta.

U pacientov s hereditárnym angioedémom môže tamoxifén vyvolať alebo zhoršiť príznaky angioedému.

U časti premenopauzálnych žien užívajúcich Zitazonium na liečbu rakoviny prsníka je menštruácia potlačená.

V súvislosti s liečbou tamoxifénom bol hlásený zvýšený výskyt endometriálnych zmien vrátane hyperplázie, polypov, rakoviny a sarkómu maternice (prevažne zmiešané malígne Mulleriánske nádory). Základný mechanizmus nie je známy, ale môže súvisieť s estrogénom, tak ako aj účinok Zitazonia.

Existuje niekoľko faktorov, ktoré ovplyvňujú riziko vzniku rakoviny endometria, pričom väčšina rizikových faktorov ovplyvňuje hladinu estrogénu. Liečba tamoxifénom preto môže zvýšiť výskyt rakoviny endometria. Okrem toho patrí medzi ďalšie rizikové faktory obezita, nuliparita, diabetes mellitus, syndróm polycystických ovárií a hormonálna substitučná liečba (HRT) obsahujúca iba estrogény. So zvyšujúcim sa vekom existuje aj všeobecné riziko rakoviny endometria.

Každú pacientku, ktorá užíva alebo v minulosti užívala tamoxifén a hlási abnormálne gynekologické príznaky, najmä nemenštruačné vaginálne krvácanie, nepravidelnú menštruáciu, vaginálny výtok a symptómy ako bolesť alebo tlak v oblasti panvy je potrebné okamžite vyšetriť.

Po liečbe rakoviny prsníka tamoxifénom v klinických štúdiách bol hlásený výskyt ďalších primárnych tumorov na miestach iných ako endometrium a druhý prsník. Príčinný vzťah doteraz nebol stanovený a klinický význam týchto pozorovaní zostáva nejasný.

Venózna tromboembólia (VTE)

- U zdravých žien, ktoré užívali tamoxifén sa ukázal 2 až 3-násobný nárast rizika VTE (pozri časť 4.8).
- U pacientok s *rakovinou prsníka* má predpisujúci lekár získať podrobnú anamnézu s dôrazom na osobnú a rodinnú anamnézu VTE. Ak existuje náznak protrombotického rizika, je potrebné u pacientky preveriť trombofilné faktory. Pacientky s pozitívnymi výsledkami je potrebné poučiť o riziku trombóz. Rozhodnutie o použití tamoxifénu u týchto pacientok má vychádzať z posúdenia celkového rizika pre pacientku. U niektorých pacientok môže byť opodstatnené použitie tamoxifénu spolu s antikoagulačnou profylaxiou (pozri časť 4.5).
- Riziko VTE sa ďalej zvyšuje pri ťažkej obezite, vyššom veku a všetkých ostatných rizikových faktoroch pre VTE. U *všetkých* pacientok je pred liečbou tamoxifénom potrebné dôkladne zvážiť riziká a prínosy liečby. U pacientok s *rakovinou prsníka* sa riziko zvyšuje aj pri súbežnej chemoterapii (pozri časť 4.5). U niektorých pacientok s *rakovinou prsníka*, ktoré majú viaceré rizikové faktory pre VTE môže byť opodstatnená dlhodobá antikoagulačná profylaxia.
- Operácia a imobilita: U pacientok liečených na *neploďnosť* je potrebné prerušiť užívanie tamoxifénu minimálne 6 týždňov pred operáciou alebo dlhodobou imobilitou (ak je to možné) a obnoviť liečbu, až keď je pacientka plne mobilná. U pacientok s *rakovinou prsníka* sa má liečba tamoxifénom prerušiť, iba ak riziko trombózy vyvolanej tamoxifénom jasne prevyšuje riziká spojené s prerušením liečby. Všetky pacientky majú dostať vhodné profylaktické

opatrenia proti trombóze vrátane kompresných pančúch na obdobie hospitalizácie, včasného pohybu po operácii, ak je to možné a antikoagulačnej liečby.

- Ak sa u ktorejkoľvek pacientky objaví VTE, je potrebné okamžite ukončiť liečbu tamoxifénom a začať s vhodnými antitrombotickými opatreniami. U pacientok liečených na *neplodnosť* sa nemá opätovne začať s liečbou tamoxifénom, pokiaľ neexistuje presvedčivé alternatívne vysvetlenie trombotickej udalosti. U pacientok užívajúcich tamoxifén na *rakovinu prsníka* sa má rozhodnutie o obnovení liečby tamoxifénom prijať s ohľadom na celkové riziko pre pacientku. U vybraných pacientok s *rakovinou prsníka* môže byť opodstatnené pokračovanie liečby tamoxifénom spolu s antikoagulačnou profylaxiou.
- *Všetky* pacientky je potrebné poučiť, aby sa obrátili na svojho lekára okamžite, keď zistia akýkoľvek príznak VTE.

Pri oneskorenej mikrochirurgickej rekonštrukcii prsníka môže Zitazonium zvyšovať riziko komplikácií mikrovaskulárnych lalokov.

Depresia

V súvislosti s podávaním tamoxifénu bola veľmi často pozorovaná depresia. Pacienti (a opatrovatelia pacientov) majú byť upozornení na potrebu sledovať akékoľvek klinické prejavy depresie a okamžite vyhľadať lekársku pomoc, ak sa tieto príznaky objavia.

Pediatrická populácia

V nekontrolovanom klinickom skúšaní, u 28 dievčat vo veku 2 – 10 rokov s McCune-Albrightovým syndrómom (MAS), ktoré užívali 20 mg raz denne počas trvania až do 12 mesiacov, sa priemerný objem maternice zväčšil po 6 mesiacoch liečby a zdvojnásobil ku koncu ročnej štúdie. Aj keď je toto zistenie v súlade s farmakodynamickými vlastnosťami tamoxifénu, príčinný vzťah sa nestanovil (pozri časť 5.1).

Počas užívania tohto lieku sa odporúča vyhýbať konzumácii alkoholu.

V literatúre sa uvádza, že osoby so slabým metabolizmom CYP2D6 majú v plazme nízke hladiny endoxifénu, jedného z najdôležitejších aktívnych metabolitov tamoxifénu (pozri časť 5.2).

Súbežné užívanie liekov, ktoré inhibujú CYP2D6, môže viesť k zníženým koncentráciám aktívneho metabolitu endoxifénu. Preto, ak je to možné, počas liečby tamoxifénom sa má vyhnúť užívaniu silných inhibítorov CYP2D6 (napr. paroxetín, fluoxetín, chinidín, cinakalcet alebo bupropión) (pozri časti 4.5 a 5.2).

U pacientov liečených tamoxifénom, ktorí podstúpili predtým rádioterapiu, bol veľmi zriedkavo hlásený návrat reakcie z ožarovania. Reakcia je zvyčajne reverzibilná po dočasnom ukončení liečby a opätovné podanie môže viesť k miernejšej reakcii. Liečba tamoxifénom vo väčšine prípadov pokračovala.

Ďalšie opatrenia týkajúce sa primárneho zníženia rizika rakoviny prsníka

Liečba tamoxifénom pre túto indikáciu bola menej často spojená so závažnými vedľajšími účinkami, ako sú pľúcna embólia a rakovina maternice (adenokarcinóm endometria aj sarkóm maternice). V skúšaníach porovnávajúcich tamoxifén s placebom na zníženie výskytu rakoviny prsníka u žien so zvýšeným rizikom rakoviny prsníka bolo užívanie tamoxifénu spojené so zvýšeným rizikom závažných a niekedy smrteľných nežiaducich udalostí vrátane rakoviny endometria (približne 4 prípady na 1 000 žien, viac ako 5 rokov užívania) a tromboembolických príhod (vrátane hlbkej žilovej trombózy a pľúcnej embólie). Môžu sa vyskytnúť aj menej závažné vedľajšie účinky, ako sú návaly horúčavy, pošvový výtok, menštruačné nepravidelnosti a gynekologické stavy. Tiež sa zvýšili negynekologické stavy, ako napríklad katarakta (pozri časť 4.8). To, či prínos liečby preváži riziká, závisí od veku ženy, zdravotnej anamnézy a úrovne rizika rakoviny prsníka (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

V štúdiách primárnej prevencie je z dôvodu obmedzeného počtu pacientok s potvrdenou mutáciou BRCA neistota ohľadom absolútneho prínosu u týchto pacientok liečených tamoxifénom pre primárnu prevenciu rakoviny prsníka.

Pri používaní tamoxifénu sa tiež častejšie vyskytovali benígne gynekologické stavy (vrátane polypov endometria, endometriózy a cýst na vaječníkoch) a gynekologické výkony (vrátane hysteroskopie, dilatácie a kyretáže a hysterektómie).

Všetky ženy, ktoré užívajú alebo v minulosti užívali tamoxifén na zníženie rizika, musia byť okamžite vyšetrené, ak sa u nich objavia akékoľvek neobvyklé gynekologické príznaky, najmä nemenštruačné krvácanie z pošvy.

Riziká liečby tamoxifénom sú všeobecne nižšie u mladších žien ako u starších žien. V skúšaníach primárnej prevencie, na rozdiel od žien vo veku 50 rokov alebo starších, nemali ženy mladšie ako 50 rokov zvýšené riziko rakoviny endometria alebo pľúcnej embólie a zvýšené riziko hlbokoj žilovej trombózy bolo malé a bolo obmedzené na obdobie liečby.

Ak sa uvažuje o primárnom znížení rizika rakoviny prsníka, je Zitazonium kontraindikované u žien, ktoré vyžadujú súbežnú liečbu antikoagulanciom kumarínového typu alebo u žien s anamnézou hlbokoj žilovej trombózy alebo pľúcneho embolu (pozri časti 4.3 a 4.5). U žien, ktoré v anamnéze nemajú tromboembolické príhody, ale sú vystavené zvýšenému riziku tromboembolických príhod, je potrebné starostlivo zvážiť prínosy a riziká tamoxifénu pre primárne zníženie rizika rakoviny prsníka. Medzi rizikové faktory tromboembolických príhod patrí fajčenie, imobilita a výskyt venóznej trombózy v rodinnej anamnéze; ďalším rizikovým faktorom je súbežné užívanie perorálnej antikoncepcie alebo hormonálnej substitučnej liečby, ktoré sa u žien užívajúcich tamoxifén neodporúča. U žien užívajúcich tamoxifén na primárne zníženie rizika rakoviny prsníka sa má podávanie tamoxifénu ukončiť približne 6 týždňov pred plánovaným chirurgickým zákrokom, aby sa znížilo riziko tromboembolických príhod. Je tiež potrebné zvážiť prerušenie liečby tamoxifénom počas období imobility.

Užívanie tamoxifénu na zníženie rizika rakoviny prsníka bolo u žien pred menopauzou spojené so zníženou hustotou kostí. Nie je známe, či to môže mať za následok zvýšené riziko zlomenín. Ženy pred menopauzou, ktoré z tohto dôvodu užívajú tamoxifén, majú byť poučené o opatreniach na udržanie zdravia kostí.

Laktóza a sodík

Každá 10 mg tableta obsahuje 108,2 mg a každá 20 mg tableta obsahuje 216,4 mg monohydrátu laktózy. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pri liečbe tamoxifénom v kombinácii s antikoagulanciami kumarínového typu sa môže objaviť výrazné zvýšenie antikoagulačného účinku (predĺžený protrombínový čas). Keď sa začne s takýmto súbežným užívaním na liečbu rakoviny prsníka, odporúča sa starostlivé monitorovanie pacienta.

Pri kombinácii tamoxifénu s cytostatikami na liečbu rakoviny prsníka existuje zvýšené riziko výskytu tromboembolických príhod (pozri časti 4.4 a 4.8). Kvôli nárastu rizika VTE, sa má u týchto pacientok počas doby súbežnej liečby s chemoterapiou, zvážiť profylaxia trombózy.

U niekoľkých pacientov, ktorým sa podával tamoxifén s mitomycínom alebo krátko po ňom sa vyskytli hemolytická anémia, trombocytopenia a porucha funkcie obličiek, vedúce k potenciálne smrteľnému hemolyticko-uremickému syndrómu.

Je potrebné vyhnúť sa liečbe tamoxifénom s mitomycínom alebo krátko po ňom, pokiaľ nie je možné starostlivo monitorovať súbežné používanie.

Užívanie tamoxifénu v kombinácii s anastrozolom ako adjuvantnou liečbou nepreukázalo zvýšenú účinnosť v porovnaní s tamoxifénom samotným (pozri časť 4.3).

Keďže tamoxifén sa metabolizuje cytochrómom P450 3A4, pri podávaní spolu s liekmi ako rifampicín, ktoré indukujú tento enzým sa odporúča opatrnosť, pretože sa môžu znižovať hladiny tamoxifénu. Klinický význam takéhoto zníženia je neznámy.

V literatúre sa uvádza farmakokinetická interakcia s inhibítormi CYP2D6, ktorá spôsobuje 65 – 75 % zníženie plazmatických hladín jednej z aktívnejších foriem tohto lieku t. j. endoxifénu. Znížená účinnosť tamoxifénu bola v niektorých štúdiách hlásená pri súčasnom užívaní niektorých SSRI antidepressív (napr. paroxetín). Keďže sa nedá vylúčiť znížený účinok tamoxifénu, súbežnému podávaniu so silnými inhibítormi CYP2D6 (napr. paroxetín, fluoxetín, chinidín, cinacalcet alebo bupropión) sa má vyhnúť vždy, keď je to možné (pozri časti 4.4 a 5.2).

Primárna prevencia rizika rakoviny prsníka

U žien užívajúcich tamoxifén na primárnu prevenciu rakoviny prsníka je použitie antikoagulancií kumarínového typu kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Existujú dôkazy, že hormonálna substitučná liečba môže znížiť účinnosť tamoxifénu, a súbežné užívanie tamoxifénu a perorálnej hormonálnej antikoncepcie sa neodporúča. Preto sa na zvládnutie vedľajších účinkov tamoxifénu neodporúča používanie hormonálnej substitučnej liečby alebo perorálnej hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 5.1).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Tamoxifén sa nesmie podávať počas gravidity. Bolo hlásených niekoľko prípadov spontánnych potratov, vrodenných vád a úmrtí plodu po tom, ako ženy užívali tamoxifén, aj keď príčinný vzťah nebol stanovený.

Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch, králikoch a opiciach nepreukázali teratogénny potenciál.

Na modeloch fetálneho vývinu reprodukčnej sústavy u hlodavcov sa tamoxifén spájal so zmenami podobnými tým, ktoré spôsobujú estradiol, etinylestradiol, klomifén a dietylstilboestrol (DES). Aj keď klinický význam týchto zmien nie je známy, niektoré z nich, najmä vaginálna adenóza sú podobné zmenám u mladých žien, ktoré boli *in utero* vystavené účinku DES a u ktorých je riziko vzniku klarocelulárneho karcinómu vagíny alebo cervixu 1 ku 1 000.

Iba malé množstvo tehotných žien bolo vystavené tamoxifénu. Po takomto vystavení nebolo hlásené, že by spôsobovalo následnú vaginálnu adenózu alebo klarocelulárny karcinóm vagíny alebo cervixu u mladých žien vystavených tamoxifénu *in utero*.

Ženy je potrebné poučiť, aby neotehotneli počas užívania Zitazonia a ešte deväť mesiacov po ukončení liečby majú používať bariérovú alebo inú nehormonálnu antikoncepčnú metódu, ak sú sexuálne aktívne. Premenopauzálné pacientky je potrebné pred začatím liečby dôsledne vyšetriť, aby sa vylúčila gravidita. Ženy je potrebné informovať o potenciálnych rizikách pre plod, ak by otehotneli počas užívania Zitazonia alebo do deviatich mesiacov po ukončení liečby.

Dojčenie

Obmedzené údaje naznačujú, že Zitazonium a jeho aktívne metabolity sa vylučujú a hromadia v priebehu času v materskom mlieku u ľudí. Ďalšie informácie zo štúdií na juvenilných zvieratách naznačujú možnosť závažných dlhodobých nežiaducich účinkov na dojčené deti vystavené tamoxifénu prostredníctvom materského mlieka (pozri časť 5.3). Z dôvodu možného výskytu závažných nežiaducich účinkov tamoxifénu u dojčených detí odporúča žene nedojsť počas liečby Zitazoniom

a ešte 3 mesiace po poslednej dávke. Pri rozhodovaní o prerušení dojčenia alebo vysadení Zitazonia je potrebné vziať do úvahy dôležitosť lieku pre matku.

Fertilita

Tamoxifén nespôsobuje neplodnosť ani v prípade nepravidelnosti menštruačného cyklu. Účinky na reprodukčné funkcie sa očakávajú v dôsledku antiestrogénnych vlastností tohto lieku. V štúdiách fertility na potkanoch a v teratologických štúdiách na králikoch boli pozorované nižšia incidencia embryonálnej implantácie a vyššia incidencia fetálnej smrti alebo oneskoreného rastu *in utero*.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri užívaní tamoxifénu sa pozorovali kŕče v nohách, závraty, únava a poruchy videnia, preto sa odporúča opatrnosť pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov, kým tieto príznaky pretrvávajú.

4.8 Nežiaduce účinky

Pre výskyt nežiaducich účinkov platia nasledujúce definície; frekvencie sú definované ako: *veľmi časté* ($\geq 1/10$); *časté* ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); *menej časté* ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); *zriedkavé* ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); *veľmi zriedkavé* ($< 1/10\,000$), *neznáme* (z dostupných údajov).

Ak nie je uvedené inak, nasledujúce kategórie frekvencie sa vypočítali z počtu nežiaducich udalostí hlásených vo veľkej štúdii fázy III uskutočnenej na 9 366 postmenopauzálnych pacientkach s operabilnou rakovinou prsníka liečených 5 rokov a pokiaľ nie je uvedené inak, nebral sa ohľad na frekvenciu v skupine s komparatívnou liečbou alebo či to skúšajúci považoval za súvisiace so študovanou liečbou. Zistenia o bezpečnosti v skúšaniach prevencie rakoviny prsníka sa zdali celkovo konzistentné so stanoveným bezpečnostným profilom tamoxifénu.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifických novotvarov (cysty a polypy)		Myómy maternice	Rakovina endometria	Maternicový sarkóm (väčšinou malígne zmiešané Mulleriánske nádory) ^a , Vzplanutie nádoru ^a		
Poruchy krvi a lymfatického systému		Anémia	Trombocytopénia, Leukopénia	Neutropénia, Agranulocytóza		
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitívne reakcie				
Poruchy metabolizmu a výživy	Retencia tekutín		Hyperkalciémia (u pacientov s metastázami v kostiach)			
Poruchy nervového systému	Depresia	Ischemické cerebrovaskulárne príhody, Bolesť hlavy, Točenie		Optická neuritída (v malom počte prípadov so		

		hlavy, Senzorické poruchy (vrátane parestézie a dysgeúzie)		slepotou), Zmätenosť, Stupor		
Poruchy oka		Katarakta, Retinopatia	Poruchy videnia	Zmeny rohovky, Optická neuropatia ^a (v malom počte prípadov so slepotou)		
Poruchy ciev	Návaly horúčavy	Tromboembo- lické príhody, (vrátane hlbokej žilovej trombózy, mikrovasku- lárnej trombózy a pľúcnej embólie)				
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Intersticiálna pneumónia			
Poruchy gastrointesti- nálného traktu	Nauzea	Vracanie, Hnačka, Zápcha	Pankreatitída			
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zmeny v hladinách pečerých enzýmov, Stukovatenie pečene	Cirhóza	Hepatitída, Cholestáza ^a , Zlyhanie pečene ^a , Hepatocele- lárne poškodenie ^a , Nekróza pečene ^a		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Kožná vyrážka	Alopécia		Angioedém, Stevensov- Johnsonov syndróm ^a , Kožná vaskulitída ^a , Bulózne pemfigoid ^a , Multiformný erytém ^a , Toxická epidermálna nekrolýza ^a	Kožný lupus erythema- tosis ^b	Zhoršenie hereditár- neho angio- edému

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Kŕče v nohách, Myalgia				
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Vaginálne krvácanie, Vaginálny výtok	Pruritus vulvy, Zmeny endometria (vrátane hyperplázie a polypov)		Endometrióza ^a , Cystický opuch vaječníkov ^a , Vaginálne polypy		
Vrodené, familiárne a genetické poruchy					Porphyria cutanea tarda ^b	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava					
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšené triglyceridy				
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu					Návrat reakcie z ožiarenia ^b	

^a Táto nežiaduca reakcia na liek nebola hlásená v skupine s tamoxifénom (n = 3 094) vyššie uvedenej štúdie; bola však hlásená z iných skúšaní alebo z iných zdrojov. Frekvencia bola vypočítaná pomocou hornej hranice 95 % intervalu spoľahlivosti pre bodový odhad (na základe 3/X, kde X predstavuje celkovú veľkosť vzorky, napr. 3 094). Vypočítané ako 3/3 094, čo sa rovná kategórii frekvencií „zriedkavé“.

^b Udalosť sa nepozorovala v iných veľkých klinických štúdiách. Frekvencia bola vypočítaná pomocou hornej hranice 95 % intervalu spoľahlivosti pre bodový odhad (na základe 3/X, kde X predstavuje celkovú veľkosť vzorky 13 357 pacientov vo veľkých klinických štúdiách). Vypočítané ako 3/13 357, čo sa rovná kategórii frekvencií „veľmi zriedkavé“.

Vedľajšie účinky možno klasifikovať buď ako dôsledok farmakologického účinku tohto lieku, napr. návaly horúčavy, vaginálne krvácanie, vaginálny výtok, svrbenie vulvy a vzplanutie nádoru alebo ako všeobecnejšie vedľajšie účinky, napr. gastrointestinálna intolerancia, bolesti hlavy, točenie hlavy a občas zadržiavanie tekutín a alopecia.

Ak sú vedľajšie účinky závažné, je možné ich potlačiť jednoduchým znížením dávky bez straty kontroly nad ochorením (pozri časť 5.1). Ak vedľajšie účinky na toto opatrenie nereagujú, bude možno potrebné liečbu ukončiť.

U pacientov s kostnými metastázami sa na začiatku liečby vyvinula hyperkalciémia menej často.

U pacientov užívajúcich tamoxifén boli hlásené prípady optickej neuropatie a optickej neuritídy a v malom počte prípadov sa vyskytla slepota.

Ak sa tamoxifén používa v kombinácii s cytotoxickými látkami, existuje zvýšené riziko výskytu tromboembolických príhod.

Tamoxifén bol spájaný so zmenami hladín pečeneých enzýmov a so spektrom závažnejších pečeneých abnormalít, ktoré boli v niektorých prípadoch smrteľné, vrátane stukovatenia pečene, cholestázy a hepatitídy, zlyhania pečene, cirhózy a hepatocelulárneho poškodenia (vrátane nekrózy pečene).

Zvýšenie hladín triglyceridov v sére, v niektorých prípadoch s pankreatitídou, môže často súvisieť s užívaním tamoxifénu.

Primárna prevencia rizika rakoviny prsníka

Najčastejšie nežiaduce udalosti hlásené zo štúdií u žien so zvýšeným rizikom rakoviny prsníka a vyskytujúce sa častejšie počas liečby tamoxifénom ako s placebom, boli tie, ktoré súvisia špecificky s farmakologickým účinkom tamoxifénu, ako sú vazomotorické príznaky (návaly horúčavy, nočné potenie), menštruačné abnormality/nepravidelnosti, vaginálny výtok a vaginálna suchosť.

V skúšaní primárnej prevencie tamoxifén významne zvýšil výskyt rakoviny endometria, hlbokoj žilovej trombózy a pľúcnej embólie v porovnaní s placebom, ale absolútne zvýšenie rizika bolo malé. Riziko rozvoja katarakty bolo pri tamoxiféne tiež významne zvýšené.

Ženy do 50 rokov

Metaanalýza skúšaní na zníženie rizika stratifikovaná podľa veku ukázala, že zatiaľ čo ženy vo veku nad 50 rokov mali pri randomizácii významne zvýšené riziko rakoviny endometria v porovnaní s placebom (RR 3,32; 95 % IS 1,95 – 5,67; $p < 0,0001$), ženy vo veku do 50 rokov nie (RR 1,19; 95 % IS 0,53 – 2,65; $p = 0,6$). Podobne ženy do 50 rokov nemali významne zvýšené riziko pľúcnej embólie v porovnaní s placebom (RR 1,16; 95 % IS 0,55 – 2,43; $p = 0,60$) a ich riziko hlbokoj žilovej trombózy sa významne zvýšilo iba počas fázy aktívnej liečby (RR 2,30; 95 % IS 1,23 – 4,31; $p = 0,009$), ale nie po ukončení liečby.

Gynekologické stavy a výkony

V placebom kontrolovaných skúšaní s používaním tamoxifénu na primárne zníženie rizika rakoviny prsníka boli s tamoxifénom častejšie hlásené benígne gynekologické stavy a výkony. Skúšaním IBIS-1 sa zistilo, že u 3 573 žien užívajúcich tamoxifén v porovnaní s 3 566 ženami, ktoré dostávali placebo, boli u žien užívajúcich tamoxifén častejšie tieto gynekologické stavy a výkony: abnormálne krvácanie (842 vs. 678, $p < 0,0001$); polypy endometria (130 vs. 65, $p < 0,0001$); cysty na vaječníkoch (101 vs. 42, $p < 0,0001$); hysteroskopia (228 vs. 138, $p < 0,0001$); ultrazvuk panvy (209 vs. 132, $p < 0,0001$); dilatácia a kyretáž (178 vs. 94, $p < 0,0001$); hysterektómia (154 vs. 104, $p = 0,002$) a ooforektómia (103 vs. 67, $p = 0,006$).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Teoreticky možno očakávať, že pri predávkovaní dôjde k zosilneniu farmakologických vedľajších účinkov spomenutých vyššie. Pozorovania na zvieratách ukazujú, že extrémne predávkovanie (100 – 200-násobok odporúčanej dennej dávky) môže spôsobiť estrogénne účinky.

V literatúre sa uvádza, že podanie niekoľkonásobnej štandardnej dávky tamoxifénu sa môže spájať s predĺžením QT intervalu na EKG.

Neexistuje špecifické antidotum pri predávkovaní, liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Endokrinná liečba, antiestrogény; ATC kód: L02BA01

Tamoxifén je nesteroidné liečivo na báze trifenyletylénu, ktoré sa prejavuje komplexným spektrom estrogén antagonistických a estrogén agonistických farmakologických účinkov v rôznych tkanivách. U pacientok s rakovinou prsníka, na úrovni nádoru, tamoxifén pôsobí primárne ako antiestrogén brániaci väzbe estrogénu na estrogénové receptory. U žien s nádormi s pozitívnou estrogénových receptorov/neznámymi nádormi prsníka, sa ukázalo, že adjuvantný tamoxifén významne znižuje recidívu ochorenia a zlepšuje 10-ročné prežitie, pričom 5 rokov trvajúca liečba dosahuje významne lepší účinok ako 1 až 2 roky trvajúca liečba. Tieto prínosy sa zdajú byť do veľkej miery nezávislé od veku, stavu menopauzy, dávky tamoxifénu a doplnkovej chemoterapie.

Z klinickej praxe sa zistilo, že tamoxifén spôsobuje zníženie hladín celkového cholesterolu a lipoproteínov nízkej hustoty u postmenopauzálnych žien rádovo o 10 – 20 %. Tamoxifén nemá nepriaznivý vplyv na hustotu kostných minerálov u postmenopauzálnych žien.

Pediatrická populácia

V heterogénnej skupine 28 dievčat vo veku od 2 do 10 rokov s McCune-Albrightovým syndrómom (MAS) sa realizovalo nekontrolované skúšanie, pri ktorom dostávali 20 mg raz denne počas trvania až do 12 mesiacov. Spomedzi pacientok, ktoré hlásili vaginálne krvácanie počas obdobia pred začiatkom štúdie, 62 % (13 z 21 pacientok) hlásilo zastavenie vaginálneho krvácania počas 6 mesiacov a 33 % (7 z 21 pacientok) hlásilo zastavenie vaginálneho krvácania počas trvania skúšania. Priemerný objem maternice sa zväčšil po 6 mesiacoch liečby a zdvojnásobil ku koncu roka trvajúcej štúdie. Aj keď je toto zistenie v súlade s farmakodynamickými vlastnosťami tamoxifénu, príčinný vzťah sa nestanovil (pozri časť 4.4). Dlhodobé údaje o bezpečnosti u detí nie sú k dispozícii. Konkrétne dlhodobé účinky tamoxifénu na rast, pubertu a celkový vývoj sa nesledovali.

CYP2D6 genotyp

Stav polymorfizmu CYP2D6 sa môže spájať s variabilitou klinickej odpovede na tamoxifén. Slabý metabolizmus sa môže spájať so slabšou odpoveďou. Dôsledky zistení pre liečbu osôb so slabým metabolizmom CYP2D6 neboli celkom objasnené (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2).

Dostupné klinické údaje naznačujú, že u pacientov, ktorí sú homozygoti pre nefunkčné alely CYP2D6, môže byť účinok tamoxifénu pri liečbe rakoviny prsníka znížený.

Dostupné štúdie sa hlavne realizovali u postmenopauzálnych žien (pozri časti 4.4 a 5.2).

Primárne zníženie rizika rakoviny prsníka

Zitazonium znižuje, ale nevylučuje riziko rakoviny prsníka. V klinických skúšaniach tamoxifén znižoval výskyt nádorov s pozitívnou estrogénových receptorov, ale nezmenil výskyt nádorov s negatívnou estrogénových receptorov. Užívanie Zitazonia má byť súčasťou programu, ktorý zahŕňa pravidelné sledovanie prsníkov prispôbeného konkrétnej žene, berúc do úvahy jej riziko rakoviny prsníka.

Medzi skúšania na zníženie primárneho rizika rakoviny prsníka patria Medzinárodná intervenčná štúdia rakoviny prsníka (International Breast Cancer Intervention Study, IBIS-1), Národná chirurgická adjuvantná štúdia prsníka a čriev PI (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P1 study, NSABP P1) a chemopreventívne skúšanie v nemocnici Royal Marsden Hospital (Royal Marsden). Všetky skúšania boli dvojito zaslepené, placebo kontrolované randomizované skúšania s perorálnym tamoxifénom (20 mg denne) zameraným na primárne zníženie rizika rakoviny prsníka u žien so zvýšeným rizikom rakoviny prsníka. Ženy sa liečili 5 rokov (IBIS-1 a NSABP P1) alebo 8 rokov (Royal Marsden) a sledovali sa až 20 rokov.

Skúšania IBIS-1, NSABP P1 a Royal Marsden všetky definovali riziko rakoviny prsníka odlišne a prijali ženy so stredným alebo vysokým celoživotným rizikom: IBIS-1 zahrnulo ženy s dvojnásobným relatívnym rizikom, ak boli vo veku 45 až 70 rokov, štvornásobným relatívnym rizikom, ak boli vo veku 40 až 44 rokov, alebo desaťnásobným relatívnym rizikom, ak boli vo veku od

35 do 39 rokov; NSABP P1 zahrnuje ženy vo veku ≥ 60 rokov alebo vo veku 35 až 59 rokov s 5-ročným predpokladaným rizikom rakoviny prsníka najmenej 1,66 %, ako sa stanovilo pomocou upraveného Gailovho modelu alebo anamnézy lobulárneho karcinómu *in situ* (LCIS) alebo atypickej hyperplázie; a Royal Marsden zahrnuje zdravé ženy vo veku 30 až 70 rokov so zvýšeným rizikom vzniku rakoviny prsníka na základe rodinnej anamnézy.

Všetky skúšania vylúčili ženy s rakovinou prsníka (okrem lobulárneho karcinómu *in situ* – LCIS), anamnézou invazívnej rakoviny, tehotenstva a súčasnej alebo prekonanej hlbokej žilovej trombózy alebo pľúcnej embólie. Medzi ďalšie relevantné vylučovacie kritériá patrilo súbežné užívanie perorálnej antikoncepcie (NSABP P1, Royal Marsden), nedávna alebo súbežná hormonálna substitučná liečba (NSABP P1) a súbežné užívanie antikoagulancií (IBIS-1).

Väčšina žien vo všetkých skúšaniach bola vo veku 59 rokov alebo menej. NSABP P1 zahŕňal najväčší podiel žien vo veku 60 rokov a viac (30 %). V NSABP P1 bola väčšina žien bielych (96 %); rasa nebola hlásená v iných skúšaniach. Podstatná časť žien vo všetkých skúšaniach bola pred menopauzou (46 % v IBIS-1 a 65 % v Royal Marsden) alebo mladšie ako 50 rokov (37 % NSABP P1). Súhrn kľúčových vstupných kritérií pre každé zo skúšaní je uvedený v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Zhrnutie kľúčových kritérií použitých pri výbere pacientok v každej z hlavných štúdií

Štúdia	Kľúčové kritériá vstupu
IBIS 1	Vo veku 35 – 70 rokov Žiadna predchádzajúca invazívna rakovina (okrem nemelanómovej rakoviny kože) Relatívne riziko vzniku rakoviny prsníka: - Najmenej dvojnásobné u žien vo veku 45 – 70 rokov - Najmenej štvornásobné u žien vo veku 40 – 44 rokov - Najmenej desaťnásobné u žien vo veku 35 – 39 rokov Vypočítané pomocou špeciálne navrhnutého modelu založeného na rodinnej anamnéze a štandardných rizikových faktoroch
NSABP P1	Vo veku > 35 rokov Žiadne klinické dôkazy o rakovine prsníka 5-ročné predpovedané riziko > 1,66 % rozvoja rakoviny prsníka na základe Gailovho modelu alebo anamnéza LCIS alebo atypická hyperplázia na základe logistického regresného modelu s viacerými premennými
STAR	Vo veku > 35 rokov 5-ročné predpovedané riziko > 1,66 % rozvoja rakoviny prsníka na základe Gailovho modelu
Marsden	Vo veku 30 – 70 rokov Žiadne klinické dôkazy o rakovine prsníka Zvýšené riziko vzniku rakoviny prsníka na základe rodinnej anamnézy.

Výsledky účinnosti zo skúšaní sú uvedené v tabuľke 3, ktorá obsahuje výsledky metaanalýzy údajov o jednotlivých účastníkoch od viac ako 28 000 žien, ktoré boli liečené tamoxifénom alebo placebom na primárne zníženie rizika rakoviny prsníka. Výsledky jednotlivých skúšaní boli vo všeobecnosti v súlade so zisteniami v metaanalýze a účinky tamoxifénu na zníženie rizika pretrvávali viac ako 10 rokov po ukončení liečby.

Tabuľka 3 Súhrn kľúčových výsledkov účinnosti a bezpečnosti zo skúšaní primárneho zníženia rizika

Účinnosť	Cuzickova metaanalýza ^a	IBIS-1 ^b	NSABP P1 ^c	Royal Marsden ^d
----------	------------------------------------	---------------------	-----------------------	----------------------------

	Tamox n = 14 192	Placebo n = 14 214	Tamox n = 3 579	Placebo n = 3 575	Tamox n = 6 597	Placebo n = 6 610	Tamox n = 1 238	Placebo n = 1 233
	Udalosti	Udalosti	Udalosti	Udalosti	Udalosti	Udalosti	Udalosti	Udalosti
	HR (95 % IS)		HR (95 % IS)		RR (95 % IS)		HR (95 % IS)	
Všetky rakoviny prsníka	431 (3,0 %)	634 (4,5 %)	251 (7,0 %)	350 (9,8 %)	205 (3,1 %)	343 (5,2 %)	96 (7,7 %)	113 (9,1 %)
	0,67 (0,59 – 0,76)		0,71 (0,60 – 0,83)		NR		0,84 (0,64 – 1,10)	
Invazívna rakovina prsníka	NR		214 (6,0 %)	289 (8,1 %)	145 (2,2 %)	250 (3,8 %)	82 (6,6 %)	104 (8,4 %)
	NR		0,73 (0,61 – 0,87)		0,57 (0,46 – 0,70)		0,78 (0,58 – 1,04)	
Neinvazívne rakoviny	77 (0,5 %)	112 (0,8 %)	35 (1,0 %)	53 (1,5 %)	60 (0,9 %)	93 (1,4 %)	14 (1,1 %)	9 (0,7 %)
	0,72 (0,57 – 0,92)		0,65 (0,43 – 1,00)		0,63 (0,45 – 0,89)		NR	
Rakoviny s pozitívitou estrogénových receptorov	219 (1,5 %)	396 (2,8 %)	160 (4,5 %)	238 (6,7 %)	70 (1,1 %)	182 (2,8 %)	53 (4,2 %)	86 (7,0 %)
	0,56 (0,47 – 0,67)		0,66 (0,54 – 0,81)		0,38 (0,28 – 0,50)		0,61 (0,43 – 0,86)	
Rakoviny s negatívitou estrogénových receptorov	116 (0,8 %)	103 (0,7 %)	50 (1,4 %)	47 (1,3 %)	56 (0,8 %)	42 (0,6 %)	24 (1,9 %)	17 (1,4 %)
	1,13 (0,86 – 1,49)		1,05 (0,71 – 1,57)		1,31 (0,86 – 2,01)		1,4 (0,7 – 2,6)	
Mortalita zo všetkých príčin	1 038 (2,3 %*)	1 050 (2,5 %*)	182 (5,1 %)	166 (4,6 %)	126 (1,9 %)	114 (1,7 %)	54 (4,3 %)	54 (4,3 %)
	0,98* (0,90 – 1,06)		OR 1,10 (0,88 – 1,37)		RR 1,10 (0,85 – 1,43)		0,99 (0,68 – 1,44)	
Mortalita na rakovinu prsníka	30 (0,07 %*)	29 (0,07 %*)	31 (0,9 %)	26 (1,0 %)	12 (0,2 %)	11 (0,2 %)	12 (1,0 %)	9 (0,7 %)
	1,03* (0,55 – 1,92)		OR 1,19 (0,68 – 2,10)		NR		NR	
Bezpečnosť	Udalosti OR alebo RR (95 % IS)							
Rakovina endometria	67 (0,5 %)	31 (0,2 %)	29 (0,8 %)	20 (0,6 %)	53 (0,8 %)	17 (0,3 %)	13 (1,0 %)	5 (0,4 %)
	OR 2,18 (95 % IS 1,39 – 3,42)		OR 1,45 (95 % IS 0,79 – 2,71)		RR 3,28 (95 % IS 1,87 – 6,03)		NR	

Iné rakoviny	787 (1,8 %)	799 (1,9 %)	322 (9,0 %)	295 (8,3 %)	NR		64 (5,1 %)	70 (5,6 %)
	OR 0,98* (95 % IS 0,89 – 1,08)		NR				NR	
Venózna tromboembólia (DVT, PE)	131 (0,9 %)	82 (0,6 %)	104 (2,9 %)	62 (1,7 %)	DVT 49 (0,7 %)	DVT 34 (0,5 %)	8 (0,6 %)	3 (0,2 %)
					PE 28 (0,4 %)	PE 13 (0,2 %)		
		OR 1,60 (95 % IS 1,21 – 2,12)		OR 1,70 (95 % IS 1,22 – 2,37)		DVT RR 1,44 (95 % IS 0,91 – 2,30) PE RR 2,15 (95 % IS 1,08 – 4,51)		NR
Mŕtvica	NR		30 (0,8 %)	28 (0,8 %)	71 (1,1 %)	50 (0,8 %)	7 (0,6 %)	9 (0,7 %)
			OR 1,07 (95 % IS 0,62 – 1,86)		RR 1,42 (95 % IS 0,97 – 2,08)		NR	
Zlomeniny	731 (5,2 %)	791 (5,6 %)	240 (6,7 %)	235 (6,6 %)	80 (1,2 %)	116 (1,8 %)	19 (1,5 %)	22 (1,8 %)
	OR 0,92 (95 % IS 0,83 – 1,02)		RR 1,02** (95 % IS 0,86 – 1,21)		RR 0,68 (95 % IS 0,51 – 0,92)		NR	

Skratky: IS = interval spoľahlivosti, HR = miera rizika, NS = nevýznamné, NR = nehlásené, RR = pomer rizika, tamox = tamoxifén, DVT = hlboká žilová trombóza, PE = pľúcna embólia.

^a Cuzick 2013 bola metaanalýza údajov jednotlivých účastníčok zo skúšaní primárnej prevencie IBIS-1, NSABP P1 a Royal Marsden u žien so zvýšeným rizikom rakoviny prsníka a talianskeho skúšania u žien s normálnym rizikom rakoviny prsníka. Medián sledovania bol 65 mesiacov.

^b Účastníčky boli liečené 20 mg tamoxifénu počas 5 rokov; stredná doba sledovania bola 16 rokov.

^c Účastníčky boli liečené 20 mg tamoxifénu počas 5 rokov; stredná doba sledovania bola 6 rokov

^d Účastníčky boli liečené 20 mg tamoxifénu počas 8 rokov; stredná doba sledovania bola 13 rokov

* Tento výsledok platí pre všetkých 9 štúdií zahrnutých do metaanalýzy nielen pre štúdie tamoxifénu, pretože sa neuvádza iba pre štúdie tamoxifénu. Medzi štúdiami pre túto kategóriu nebola heterogenita

** Tento výsledok je po 8-ročnom mediáne následného sledovania v štúdiu IBIS-1, pretože potom sa nezaznamenávali všetky nežiaduce udalosti, pretože sa neočakávalo, že by sa nejaké udalosti vyskytli viac ako 5 rokov od ukončenia liečby.

Úmrtnosť bola sekundárnym koncovým ukazovateľom v skúšaní IBIS-1, NSABP P1 a Royal Marsden. Pri porovnaní skupiny s tamoxifénom a placebom sa ani v jednom skúšaní nezistil významný rozdiel v úmrtnosti. Tento výsledok môže byť spôsobený zmätočnými faktormi (confounding factors) v týchto skúšaní, ako sú nízka miera výskytu, nedostatočná sila (underpowering), dôkladný skrining vedúci k včasnému odhaleniu udalostí a následnej liečbe rakoviny prsníka.

Súbežné užívanie hormonálnej substitučnej liečby

Skúšaním IBIS-1 sa zistilo, že tamoxifén účinne znižuje riziko rakoviny prsníka u žien, ktoré neužívali hormonálnu substitučnú liečbu. U žien, ktoré užívali hormonálnu substitučnú liečbu, nedošlo k významnému zníženiu rizika vzniku invazívnej rakoviny prsníka: 110 vs. 124 (HR 0,88, 95 % IS

0,68 – 1,13, $p = 0,31$). Tieto zistenia boli konzistentné počas 20-ročného obdobia štúdie. V skúšaní NSABP P1 boli ženy, ktoré užívali hormonálnu substitučnú liečbu, zo skúšania vylúčené. Skúšanie Royal Marsden nemalo dostatočnú silu, aby preukázalo účinok. Preto sa pri primárnej prevencii rakoviny prsníka neodporúča súbežné užívanie tamoxifénu a hormonálnej substitučnej liečby.

Účinky veku a menopauzálneho stavu

V skúšaniach zameraných na zníženie primárneho rizika neboli hlásené žiadne účinky tamoxifénu na výskyt rakoviny prsníka súvisiace s vekom. Analýzy podľa veku sa uskutočňovali v konečných analýzach skúšania IBIS-1 a NSABP P1. V skúšaní IBIS-1 sa incidencia rakoviny prsníka významne znížila v skupine s tamoxifénom oproti placebo u žien vo veku ≤ 50 rokov a > 50 rokov. V skúšaní NSABP P1 sa incidencia invazívnej rakoviny prsníka významne znížila v skupine s tamoxifénom oproti skupine s placebo u žien vo veku ≤ 49 rokov, 50 až 59 rokov a ≥ 60 rokov. V skúšaniach teda neboli hlásené žiadne účinky tamoxifénu na výskyt rakoviny prsníka súvisiace s vekom.

Analýzy podľa menopauzálneho stavu sa uskutočňovali v 96-mesačnej analýze skúšania IBIS-1. V skúšaní IBIS-1 tamoxifén významne znížil riziko rakoviny prsníka u žien pred menopauzou v porovnaní s placebo. Je potrebné poznamenať, že skúšanie IBIS-1 nemalo dostatočnú silu na to, aby zistilo rozdiel konkrétne u postmenopauzálnych žien. V skúšaní NSABP P1 bol výskyt invazívnej rakoviny prsníka signifikantne nižší v skupine s tamoxifénom oproti placebo u žien vo veku ≥ 60 rokov, ktoré by boli postmenopauzálne (40 vs. 80, RR 0,49, 95 % IS 0,33 – 0,73).

Lobulárny karcinóm *in situ* a atypická hyperplázia

V NSABP P1 došlo k 75 % zníženiu rizika rakoviny prsníka u žien s atypickou hyperpláziou v anamnéze v porovnaní s 37 % znížením rizika u žien bez atypickej hyperplázie v anamnéze (RR 0,63, 95 % IS 0,50 – 0,78). Zníženie rizika u žien s alebo bez lobulárneho karcinómu *in situ* bolo podobné.

Nízke dávky tamoxifénu (5 mg) počas kratšieho obdobia oproti štandardným dávkam tamoxifénu

Randomizovaná štúdia u žien s intraepiteliálnou neopláziou naznačuje, že nízke dávky tamoxifénu znižujú riziko rakoviny prsníka v porovnaní s placebo, ale neexistujú údaje o rovnocennosti s 20 mg dávkou. V klinickom skúšaní bolo randomizovaných 500 žien s intraepiteliálnou neopláziou (atypická hyperplázia, lobulárny karcinóm alebo duktálny karcinóm *in situ* [DCIS]), ktoré dostávali tamoxifén v štvrtine štandardnej dávky 20 mg (5 mg/deň) alebo placebo počas 3 rokov. Po 5,1-ročnom mediáne následného sledovania (interkvartilný rozsah, 3,9 – 6,3 roka) došlo k 14 neoplastickým udalostiam pri tamoxiféne a 28 pri placebe (11,6 vs 23,9 na 1 000 osoborokov; pomer rizika 0,48; 95 % IS 0,26 – 0,92; $p = 0,02$), čo viedlo k počtu pacientov potrebných liečiť (number needed to treat, NNT) za 5 rokov 22 (95 % IS 20 – 27). Tamoxifén znížil kontralaterálne prsné udalosti o 75 % (tri vs 12 udalostí; pomer rizika, 0,25; 95 % IS 0,07 – 0,88; $p = 0,02$). Výsledky hlásené pacientkami sa medzi ramenami nelíšili, s výnimkou mierneho zvýšenia frekvencie denných návalov horúčavy pri tamoxiféne ($p = 0,02$). Pri tamoxiféne bolo 12 závažných nežiaducich udalostí a pri placebe 16, vrátane jednej hlbkej žilovej trombózy a jednej rakoviny endometria štádia I pri tamoxiféne a jednej pľúcnej embólie pri placebe. Výsledky nízkych dávok tamoxifénu sú v súlade s účinkom dávky 20 mg/deň podľa analýzy podskupiny NSABP-B24 s hormonálne senzitivným DCIS, v ktorej bol HR 0,58 (95 % IS 0,42 – 0,81).

Tamoxifén v dávke 5 mg/deň počas 3 rokov môže znížiť recidívu intraepiteliálnej neoplázie prsníka na polovicu s obmedzenou toxicitou, čo poskytuje novú možnosť liečby týchto porúch. Pretože obavy z nežiaducich účinkov sú hlavným dôvodom nízkého využitia endokrinnnej terapie na zníženie rizika rakoviny prsníka, nízke dávky tamoxifénu môžu byť alternatívou u žien s intraepiteliálnou neopláziou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa tamoxifén rýchlo absorbuje, pričom maximálne koncentrácie v sére sa dosahujú po 4 – 7 hodinách.

Distribúcia

Ustálené koncentrácie (približne 300 ng/ml) sa dosahujú po štyroch týždňoch liečby dávkou 40 mg denne. Liečivo sa vo veľkej miere viaže na sérový albumín (> 99 %).

Biotransformácia

Metabolizmus prebieha hydroxyláciou, demetyláciou a konjugáciou, pričom vzniká niekoľko metabolitov, ktoré majú podobný farmakologický profil ako pôvodná látka a preto prispievajú k terapeutickému účinku.

Tamoxifén sa metabolizuje hlavne cez CYP3A4 na N-demetyltamoxifén, ktorý sa ďalej metabolizuje prostredníctvom CYP2D6 na ďalší aktívny metabolit endoxifén. U pacientov, ktorým chýba enzým CYP2D6, sú koncentrácie endoxifénu približne o 75 % nižšie ako u pacientov s normálnou aktivitou CYP2D6. Podávanie silných inhibítorov CYP2D6 znižuje hladiny endoxifénu cirkulujúceho v krvi v podobnom rozsahu.

Eliminácia

Vylučovanie prebieha primárne stolicou a počas eliminácie pre samotné liečivo je približne sedem dní, zatiaľ čo pre N-demetyltamoxifén, hlavný cirkulujúci metabolit, je počas eliminácie 14 dní.

V klinickej štúdií, v ktorej dievčatá vo veku 2 až 10 rokov s McCune-Albrightovým syndrómom (MAS) dostávali 20 mg tamoxifénu raz denne počas trvania až do 12 mesiacov, sa v závislosti od veku vyskytol pokles klírensu a nárast expozície (AUC), (s hodnotami až do 50 % vyššími u najmladších pacientok) v porovnaní s dospelými.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Tamoxifén nepreukázal mutagénne účinky v sérii *in vitro* a *in vivo* testov mutagenity. Tamoxifén bol genotoxický v niektorých *in vitro* a *in vivo* testoch genotoxicity u hlodavcov. V dlhodobých štúdiách boli hlásené gonadálne nádory u myši a nádory pečene u potkanov, ktorí dostávali tamoxifén. Klinický význam týchto zistení nebol stanovený.

Priama neonatálna expozícia tamoxifénu u myši a potkanov spôsobila:

- 1) lézie reprodukčného traktu u samíc hlodavcov (podobné ako u ľudí po intrauterinnej expozícii DES) a
- 2) funkčné vady reprodukčného traktu u samcov hlodavcov, ako sú atrofia semenníkov a zastavenie spermatogenézy.

Tamoxifén je liečivo, s ktorým sú rozsiahle klinické skúsenosti. Relevantné informácie pre predpisujúceho lekára sú uvedené na inom mieste v súhrne charakteristických vlastností lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

stearát horečnatý
karboxymetylškrob A, sodná soľ
povidón K-25
celulóza, mikrokryštalická
zemiakový škrob
laktóza, monohydrát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

30 alebo 100 tabliet v OPA/Al/PVC//Al blistri vloženom v papierovej škatuľke spolu s písomnou informáciou pre používateľa.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Zitazonium 10 mg: 44/0289/16-S
Zitazonium 20 mg: 44/0290/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. júna 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. februára 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2022