

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Nolvadex 10 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10,0 mg tamoksifena u obliku tamoksifencitrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 117 mg laktoze i 3,6 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela do prljavo bijela, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom na jednoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Nolvadex se koristi za liječenje raka dojke.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### **Liječenje raka dojke**

##### *Odrasli*

Uobičajena preporučena dnevna doza tamoksifena iznosi 20 mg. Nikakva se dodatna korist, u vidu odgođenog relapsa ili boljeg preživljenja, nije dokazana korištenjem većih doza. Značajni dokazi koji podupiru uzimanje 30-40 mg tamoksifena na dan nisu dostupni, iako su te doze korištene u liječenju nekih bolesnica s uznapredovalom bolešću.

##### *Starije osobe*

Slične su doze korištene i za liječenje starijih osoba, a za neke od njih Nolvadex je bio jedini lijek.

##### *Pedijatrijska populacija*

Primjena Nolvadexa u djece se ne preporuča, s obzirom da sigurnost primjene i djelotvornost nije potvrđena (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

##### Način primjene

Za oralnu primjenu.

#### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Nolvadex ne smiju uzimati trudnice.

Žene u fertilnoj dobi treba pomno pregledati prije početka liječenja raka dojke tamoksifenom, radi isključenja trudnoće (vidjeti također i dio 4.6).

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

U dijelu populacije žena u premenopauzi liječenje raka dojke Nolvadexom može spriječiti menstruaciju.

Primijećena je povećana incidencija promjena endometrija u žena koje uzimaju Nolvadex, uključujući hiperplaziju, polipe i nastanak karcinoma endometrija i sarkoma uterusa (najčešće je to miješani maligni Mullerianov tumor), koja je povezana s liječenjem Nolvadexom. Učestalost i način pojavljivanja sugeriraju da bi mehanizam nastanka tih promjena mogao biti povezan s estrogenim učinkom Nolvadexa. Bolesnice koje uzimaju ili su ranije uzimale Nolvadex, a jave se sa znacima ginekoloških poremećaja, posebice vaginalnog krvarenja, neredovite menstruacije, vaginalnog iscjetka ili bolova u zdjelici, treba odmah pregledati.

U bolesnika s nasljednim angioedemom primjena tamoksifena može izazvati ili pogoršati simptome angioedema.

U kliničkim je studijama, nakon liječenja raka dojke tamoksifenom, prijavljen i određeni broj ostalih primarnih tumora na mjestima različitim od endometrija i druge dojke. Uzročno-posljedična povezanost i klinički značaj ovih nalaza ostaje nerazjašnjen.

##### Venska tromboembolija (VTE)

- 2-3 puta povećanje rizika od nastanka VTE je bilo primijećeno u zdravih žena koje su dobivale tamoksifen (vidjeti dio 4.8).
- Liječnik koji propisuje lijek bolesnici s rakom dojke treba uzeti detaljnu osobnu i obiteljsku povijest bolesti vezano uz vensku tromboemboliju (VTE). Ukoliko nešto u povijesti bolesti ukazuje na protrombotski rizik, bolesnicu treba odrediti faktore trombofilije. Bolesnicama čiji je nalaz pozitivan treba dati savjete glede trombotskog rizika. Odluka hoće li takve bolesnice uzimati tamoksifen mora se temeljiti na procjeni ukupnoga rizika za bolesnicu. U nekih bolesnica može biti opravdana primjena tamoksifena s profilaktičnom antikoagulantnom terapijom (vidjeti dio 4.5).
- Izrazita pretilost, starija dob i ostali čimbenici rizika od VTE dodatno povećavaju opasnost od venske tromboembolije. Prije liječenja tamoksifenom za svaku bolesnicu treba pomno procijeniti rizike i koristi od uzimanja lijeka. Rizik se u bolesnica s karcinomom dojke povećava s istodobnom kemoterapijom (vidjeti dio 4.5). Dugotrajna profilaktička primjena antikoagulansa može biti opravdana u onih bolesnica s karcinomom dojke koje imaju višestruke čimbenike rizika za VTE.
- Kirurški zahvat i nepokretnost:  
U bolesnica s karcinomom dojke liječenje tamoksifenom treba prekinuti samo u slučajevima kada je rizik od tamoksifenom inducirane tromboze veći od rizika koji su povezani s prekidom liječenja.

Sve bolesnice trebaju se pridržavati primjerenih profilaktičkih mjera, što uključuje kompresijske čarape tijekom hospitalizacije, što raniju pokretljivost i ukoliko je moguće, antikoagulacijsku terapiju.

- Ako se u bilo koje bolesnice pojave znaci venske tromboembolije, uzimanje tamoksifena treba odmah prekinuti i započeti s odgovarajućim mjerama protiv tromboze. Odluku o ponovnom

uvođenju tamoksifena treba donijeti imajući u vidu ukupan rizik za bolesnicu. U nekih je bolesnica s karcinomom dojke opravdana trajna primjena tamoksifena s profilaktičnom antikoagulacijskom terapijom.

- Sve bolesnice treba upozoriti da odmah kontaktiraju svoga liječnika, ako primijete bilo koji simptom venske tromboembolije.

Kod primjene lijeka Nolvadex prijavljene su teške kožne nuspojave, uključujući Stevens Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne. U trenutku propisivanja lijeka bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome tih nuspojava te ih je potrebno pomno pratiti kako bi se uočila moguća pojava kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, potrebno je odmah obustaviti primjenu lijeka Nolvadex i razmotriti zamjensko liječenje (ako je prikladno). U slučaju da se tijekom primjene lijeka Nolvadex u bolesnika razvije ozbiljna reakcija kao što je SJS ili TEN, nikada se ne smije ponovno uvesti liječenje tog bolesnika lijekom Nolvadex.

Kod odgođene mikrokirurške rekonstrukcije dojke Nolvadex može povećati rizik od mikrovaskularnih komplikacija reznja.

U nekontroliranom kliničkom ispitivanju provedenom na 28 djevojčica u dobi od 2-10 godina s McCune Albright sindromom (MAS), koje su dobivale 20 mg tamoksifena jednom dnevno u trajanju do 12 mjeseci, srednji volumen maternice se povećao nakon 6 mjeseci liječenja te udvostručio na kraju jednogodišnje studije.

Ovaj nalaz je u skladu s farmakodinamičkim osobinama tamoksifena, međutim uzročno-posljedična povezanost nije bila utvrđena (vidjeti dio 5.1).

U literaturi je zabilježeno da spori metabolizatori CYP2D6 imaju sniženu plazmatsku koncentraciju endoksifena, jednog od najvažnijih aktivnih metabolita tamoksifena (vidjeti dio 5.2).

Istovremena primjena lijekova koji inhibiraju CYP2D6 može dovesti do sniženih koncentracija aktivnog metabolita endoksifena.

Stoga se snažni inhibitori CYP2D6 (npr. paroksetin, fluoksetin, kinidin, cinakalcet ili bupropion) trebaju izbjegavati tijekom liječenja tamoksifenom kad god je moguće (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Nolvadex sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Nolvadex sadrži laktozu

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nolvadex primijenjen s antikoagulansima kumarinskog tipa može znatno pojačati njihov antikoagulantni učinak. Ukoliko se Nolvadex primjenjuje s takvim lijekovima, preporuča se pojačan nadzor nad bolesnikom.

Kada se Nolvadex primjenjuje zajedno s citostaticima za liječenje raka dojke, povećava se rizik nastanka tromboembolije (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.8). Zbog ovog povećanja rizika za nastanak tromboembolije, treba razmotriti uvođenje mjera za profilaksu tromboze kod pacijentica tijekom razdoblja istodobnog liječenja.

Uporaba tamoksifena u kombinaciji s aromataznim inhibitorom kao adjuvantnom terapijom nije pokazala poboljšanje djelotvornosti u usporedbi s primjenom tamoksifena u monoterapiji. Stoga se istovremena primjena tamoksifena i aromataznog inhibitora ne preporučuje.

Kako se Nolvadex metabolizira putem citokroma P450 3A4, potreban je nadzor pacijenta kod primjene zajedno s lijekovima kao što je rifampicin, koji induciraju ovaj enzim i time mogu smanjiti razinu tamoksifena. Klinički značaj ovakvog smanjenja razine lijeka nije poznat.

U literaturi je zabilježena farmakokinetička interakcija s inhibitorima CYP2D6, koji smanjuju razinu aktivnog metabolita tamoksifena, 4-hidroksi-N-demetiltamoksifena (endoksifen) u krvi.

Farmakokinetička interakcija s inhibitorima CYP2D6 zabilježena u literaturi pokazala je 65-75%-tno sniženje razine jednog od nekoliko aktivnih oblika lijeka, tj. endoksifena. U pojedinim studijama bila je prijavljena smanjena učinkovitost tamoksifena tijekom istovremenog liječenja pojedinim SSRI antidepressivima (npr. paroksetinom). Istovremenu primjenu sa snažnim inhibitorima CYP2D6 (npr. paroksetin, fluoksetin, kinidin, cinakalcet ili bupropion) treba izbjegavati kad god je to moguće, s obzirom da se ne može isključiti smanjena učinkovitost tamoksifena (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nolvadex se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Postoji mali broj prijavljenih slučajeva spontanih pobačaja, fetalnih smrti i oštećenja u rođene djece u žena koje su uzimale Nolvadex, iako uzročno-posljedična veza nije utvrđena.

Reproduktivne toksikološke studije na štakorima, zečevima i majmunima nisu pokazale teratogeni potencijal lijeka.

U modelima razvoja reproduktivnog sustava na glodavcima tamoksifen je djelovao slično estradiolu, etinilestradiolu, klomifenu i dietilsilbestrolu (DES). Iako klinički značaj ovih rezultata nije utvrđen, neki od njih, posebice vaginalna adenoza, slični su onima viđenima u mladih žena koje su *in utero* bile izložene dietilstilbestrolu i kod kojih se izgledi razvoja karcinoma vagine ili cerviksa procjenjuju na 1 na 1000.

Mali je broj trudnica koje su bile izložene tamoksifenu. Nakon tih trudnoća, u mladih žena koje su *in utero* bile izložene tamoksifenu, nisu prijavljeni slučajevi posljedičnog nastanka vaginalne adenoze ili karcinoma vagine ili cerviksa.

Ženama treba savjetovati da izbjegavaju začecje tijekom liječenja i devet mjeseci po prestanku liječenja Nolvadexom i da koriste mehanička ili ostala nehormonska kontracepcijska sredstva, ukoliko su spolno aktivne. Bolesnice u premenopauzi treba pomno pregledati kako bi se isključila trudnoća. Žene koje tijekom liječenja ili devet mjeseci po prestanku liječenja Nolvadexom zatrudne treba upoznati sa mogućim štetnim posljedicama po plod.

##### Dojenje

Ograničeni podaci upućuju na to da se Nolvadex i njegovi aktivni metaboliti izlučuju i nakupljaju tijekom vremena u majčinom mlijeku, stoga se ne preporuča njegova primjena tijekom dojenja. Pri donošenju odluke o prekidu dojenja ili prestanku primjene Nolvadexa, mora se uzeti u obzir važnost liječenja za majku.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nolvadex ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, prijavljen je umor prilikom korištenja lijeka Nolvadex te je potreban oprez prilikom upravljanja vozilima i rada sa strojevima dok su prisutni takvi simptomi.

#### **4.8. Nuspojave**

##### Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Ukoliko nije drugačije specificirano, sljedeće kategorije učestalosti nuspojava izračunate su iz broja štetnih događaja prijavljenih u velikoj studiji faze III provedenoj na 9366 žena u postmenopauzi s operabilnim rakom dojke, koje su liječene tijekom 5 godina. Ukoliko nije drugačije specificirano, u obzir nije uzeta učestalost u komparativnoj skupini ili ako ispitivači nisu smatrali da je povezano s ispitivanim lijekom.

Tablica 1 Nuspojave primijećene prilikom liječenja Nolvadexom

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost nuspojava	Nuspojava
<i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>	Često	Uterini fibroidi
	Manje često	Rak endometrija
	Rijetko	Sarkom uterusa (uglavnom maligni miješani Mullerian tumor) <sup>a</sup> Tumor „flare“ <sup>aa</sup>
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Često	Anemija
	Manje često	Trombocitopenija Leukopenija
	Rijetko	Neutropenija <sup>a</sup> Agranulocitoza <sup>a</sup>
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	Često	Reakcije preosjetljivosti
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Vrlo često	Zadržavanje tekućine
	Manje često	Hiperkalcijemija (u bolesnica s metastazama kostiju)
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Vrlo često	Depresija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Često	Ishemijski cerebrovaskularni događaji Glavobolja Ošamućenost Poremećaji osjeta (uključujući paresteziju i disgeuziju)
	Rijetko	Neuritis optičkog živca
<i>Poremećaji oka</i>	Često	Katarakte Retinopatija
	Manje često	Smetnje vida
	Rijetko	Promjene na rožnici Optička neuropatija <sup>a</sup>
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Vrlo često	Naleti vrućine
	Često	Tromboembolijski događaji (uključujući duboku vensku trombozu, trombozu malih krvnih žila i plućnu emboliju)
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</i>	Manje često	Intersticijski pneumonitis
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Vrlo često	Mučnina
	Često	Povraćanje Proljevi

		Konstipacija
	Manje često	Pankreatitis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Često	Promjene jetrenih enzima Masna jetra
	Manje često	Ciroza jetre
	Rijetko	Hepatitis Kolestaza <sup>a</sup> Zatajenje jetre <sup>a</sup> hepatocelularna ozljeda jetre <sup>a</sup> Nekroza jetre <sup>a</sup>
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Vrlo često	Osip kože
	Često	Alopecija
	Rijetko	Angiedem Steven-Johnsonov sindrom <sup>a</sup> Kožni vaskulitis <sup>a</sup> Bulozni pemfigoid <sup>a</sup> Erythema multiforme <sup>a</sup> Toksična epidermalna nekroliza <sup>a</sup>
	Vrlo rijetko	Kožni lupus eritematozus <sup>b</sup>
	Nepoznato	Egzacerbacija nasljednog angioedema
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Često	Grčevi u nogama Mialgija
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	Vrlo često	Vaginalno krvarenje Iscjedak iz rodnice
	Često	Svrbež vulve Promjene endometrija (uključujući hiperplaziju i polipe)
	Rijetko	Endometrioza <sup>a</sup> Cistično oticanje jajnika <sup>a</sup> Vaginalni polipi
<i>Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji</i>	Vrlo rijetko	Kutana porfirija tarda <sup>b</sup>
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Vrlo često	Umor
<i>Pretrage</i>	Često	Povišene vrijednosti triglicerida
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	Vrlo rijetko	Odzivna radijacijska upalna reakcija (engl. <i>radiation recall</i> ) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Ova nuspojava nije prijavljena za tamoksifen (n=3094) u navedenoj studiji.

Ipak, bila je prijavljena u drugim ispitivanjima ili iz drugih izvora. Učestalost je izračunata korištenjem gornje granice 95%-tnog intervala pouzdanosti za procjenu parametra (engl. *point estimate*) (na temelju 3/X, gdje X predstavlja ukupnu veličinu uzorka npr. 3094). Ovo je izračunato kao 3/3094, što odgovara kategoriji učestalosti "rijetko".

<sup>b</sup> Događaj nije bio primijećen u drugim velikim kliničkim studijama. Učestalost je izračunata korištenjem gornje granice 95%-tnog intervala pouzdanosti za procjenu parametara (engl. *point estimate*) (na temelju 3/X, gdje X predstavlja ukupnu veličinu uzorka od 13357 pacijenata u velikim kliničkim studijama). Ovo je izračunato kao 3/13357, što odgovara kategoriji učestalosti "vrlo rijetko".

## Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave o kojima postoje izvještaji mogu se klasificirati ili kao posljedica farmakološkog djelovanja lijeka: npr. naleti vrućine, vaginalno krvarenje, sekret iz vagine, pruritus vulve i privremeno pojačavanje znakova bolesti ili mogu biti i općenitije, npr. probavne smetnje, glavobolja, omaglica, ponekad nakupljanje tjelesne tekućine i alopecija.

Teže nuspojave moguće je ublažiti jednostavnim smanjenjem doze (do najniže doze od 20 mg na dan), bez gubitka terapijskog učinka lijeka. Liječenje je potrebno prekinuti ako ova mjera ne utječe na ublažavanje nuspojava.

Prijavljeni su kožni osipi (uključujući rijetke izvještaje eritema multiforme, Stevens-Johnsonovog sindroma, toksične epidermalne nekrolize, kožnog vaskulitisa i buloznog pemfigoida) i rijetke reakcije preosjetljivosti, uključujući angioedem.

Manje često se u bolesnica s metastazama kostiju u početku liječenja razvila hiperkalcemija.

Tijekom liječenja Nolvadexom zabilježene su smetnje vida, uključujući rijetko prijavljene promjene na rožnici, te često prijavljene katarakte i retinopatije. Zabilježena je česta incidencija katarakti povezana sa liječenjem Nolvadexom.

Tijekom liječenja tamoksifenom u pacijenata su zabilježeni slučajevi neuropatije i neuritisa optičkog živca, a u manjem broju slučajeva pojavila se i sljepoća.

U bolesnika koji su primali Nolvadex često su prijavljeni poremećaji osjeta (uključujući paresteziju i disgeuziju).

Postoje izvještaji o razvoju uterinih fibroida, endometrioze te endometrijalnih promjena uključujući hiperplaziju i polipe.

U bolesnica s karcinomom dojke liječenih Nolvadexom zapaženo je prolazno smanjenje broja trombocita, obično do 80 000 ili 90 000 /mm<sup>3</sup>, ponekad i niže.

U početku liječenja Nolvadexom primijećena je leukopenija, ponekad povezana s anemijom i/ili trombocitopenijom. Neutropenija se javljala rijetko, poneka teže naravi; također prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi agranulocitoze.

Postoje dokazi o povećanoj incidenciji ishemijskih cerebrovaskularnih događaja, tromboembolija, uključujući duboku vensku trombozu, trombozu malih krvnih žila (mikrovaskularna tromboza) i plućnu emboliju, tijekom liječenja Nolvadexom (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5).

Kada se Nolvadex primjenjuje zajedno s citostaticima, povećan je rizik nastanka tromboembolijskih događaja.

Grčevi u nogama i mialgija su često zabilježeni u pacijenata tijekom liječenja Nolvadexom. Manje često su zabilježeni slučajevi intersticijskog pneumonitisa tijekom liječenja Nolvadexom.

Tijekom liječenja Nolvadexom primijećene su promjene jetrenih enzima, i niz težih jetrenih poremećaja, koji su u pojedinim slučajevima imali smrtni ishod, uključujući masnu jetru, kolestazu i hepatitis, zatajenje jetre, cirozu i hepatocelularnu ozljedu jetre (uključujući nekrozu jetre).

Porast razine serumskih triglicerida, u nekim slučajevima s pankreatitisom, često može biti povezan s korištenjem Nolvadexa.

Oticanje cisti jajnika je bilo rijetko primijećeno kod žena koje su uzimale Nolvadex.

Vaginalni polipi su bili rijetko primijećeni kod žena koje su uzimale Nolvadex.

Kožni eritemski lupus je bio vrlo rijetko primijećen u bolesnica koje su dobivale Nolvadex.

Kutana porfirija tarda je bila vrlo rijetko primijećena u bolesnica koje su dobivale Nolvadex.

Manje česta učestalost karcinoma endometrija i rijetka učestalost sarkoma uterusa (uglavnom malignog miješanog Mullerian tumora) je zabilježena tijekom liječenja Nolvadexom.

Umor je vrlo često prijavljen kod pacijenata koji uzimaju Nolvadex.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V**.

### **4.9. Predoziranje**

Teorijski gledano, pri predoziranju se očekuje pogoršanje gore spomenutih farmakoloških nuspojava. Opažanja na životinjama pokazuju da ekstremno predoziranje (100 do 200 puta više od preporučene dnevne doze) može izazvati estrogene učinke.

Podaci u literaturi ukazuju da Nolvadex primijenjen u nekoliko puta višoj dozi od standardne može dovesti do produljenja QT intervala u elektrokardiogramu.

Specifični antidot za uklanjanje posljedica predoziranja nije poznat pa je liječenje simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Endokrini terapija, antiestrogeni, ATK oznaka: L02BA01

Tamoksifen je nesteroidni lijek (derivat trifeniletilena) koji ima složeni spektar antiestrogenih i estrogenskih farmakoloških učinaka u različitim tkivima.

U bolesnica s rakom dojke, na razini tumorskih stanica, tamoksifen primarno djeluje kao antiestrogen, blokirajući vezanje estrogena na estrogenske receptore. U kliničkoj praksi je pokazano da tamoksifen snižuje serumsku razinu ukupnog kolesterola i lipoproteina niske gustoće u žena u postmenopauzi i do 10-20%.

Tamoksifen ne utječe nepovoljno na mineralnu gustoću kostiju.

Nekontrolirano kliničko ispitivanje provedeno je u heterogenoj skupini od 28 djevojčica u dobi od 2 do 10 godina s McCune Albrightovim sindromom (MAS), koje su dobivale 20 mg tamoksifena jednom dnevno tijekom 12 mjeseci.

U skupini pacijentica koje su imale vaginalno krvarenje u periodu prije ispitivanja, u 62% (13 od 21 pacijentice) vaginalno krvarenje se nije javilo tijekom 6 mjeseci, dok se u 33% (7 od 21 pacijentice) vaginalno krvarenje nije javilo tijekom cjelokupnog trajanja ispitivanja.

Srednji volumen maternice se povećao nakon 6 mjeseci liječenja te udvostručio na kraju jednogodišnje studije.

Ovaj nalaz je u skladu s farmakodinamičkim osobinama tamoksifena, međutim uzročno-posljedična povezanost nije bila utvrđena (vidjeti dio 4.4).

Nisu dostupni dugoročni podaci o sigurnosti primjene u djece. Dugotrajni učinci tamoksifena na rast, sazrijevanje i razvoj općenito nisu bili ispitivani u studijama.



Status CYP2D6 polimorfizma može biti povezan s varijabilnošću u kliničkom odgovoru na tamoksifen. Status sporih metabolizatora može biti povezan sa smanjenim odgovorom. Posljedice ovog nalaza na liječenje sporih metabolizatora CYP2D6 nisu u potpunosti istražene (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

### **CYP2D6 genotip**

Dostupni klinički podaci upućuju na to da bolesnici koji su homozigotni za nefunkcionalne CYP2D6 alele mogu osjetiti smanjeno djelovanje tamoksifena u liječenju raka dojke.

Dostupne studije su uglavnom bile provedene na ženama u postmenopazi (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2).

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

Tamoksifen se brzo resorbira i najveće koncentracije u serumu postiže 4 do 7 sati nakon oralnog uzimanja. Ravnotežna koncentracija (oko 300 ng/ml) se postiže nakon četiri tjedna liječenja dozama od 40 mg na dan. Lijek je visoko vezan na plazmatski albumin (> 99%). Metabolizira se hidrosilacijom, demetilacijom i konjugacijom, pri čemu nastaje nekoliko metabolita s djelovanjem sličnim osnovnom lijeku što pridonosi učinkovitosti.

Tamoksifen se izlučuje iz organizma primarno putem stolice. Poluvrijeme eliminacije tamoksifena je oko sedam dana, a poluvrijeme eliminacije njegovog najvažnijeg metabolita, N-demetiltamoksifena je 14 dana.

U kliničkom ispitivanju provedenom na djevojčicama u dobi od 2-10 godina s McCune Albright sindromom (MAS), koje su dobivale 20 mg tamoksifena jednom dnevno u trajanju do 12 mjeseci, zabilježeno je o dobi ovisno smanjene klirensa i povećanje izloženosti (AUC), sa vrijednostima do 50% višim u najmlađih bolesnica), u usporedbi s odraslima.

Tamoksifen se uglavnom metabolizira putem CYP3A4 do N-demetiltamoksifena, koji se nadalje metabolizira putem CYP2D6 do drugog aktivnog metabolita endoksifena. U bolesnica s manjkom enzima CYP2D6 koncentracije endoksifena su približno 75% niže nego u bolesnica s normalnom aktivnošću CYP2D6.

Primjena snažnih inhibitora CYP2D6 snizuje razinu cirkulirajućeg endoksifena u sličnom razmjeru.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima mutagenosti tamoksifen nije pokazao mutagena svojstva.

Tamoksifen je pokazao genotoksična svojstva u nekim *in vitro* ispitivanjima te *in vivo* testovima genotoksičnosti u glodavaca. Tijekom dugotrajnih ispitivanja s tamoksifenom zabilježeni su gonadalni tumori u miševa i tumori na jetri u štakora. Kliničko značenje tih rezultata nije utvrđeno.

Tamoksifen je lijek za koji postoje opsežni podaci prikupljeni u kliničkim ispitivanjima. Informacije važne za liječnike koji propisuju Nolvadex dane su u ostalim poglavljima ovog dokumenta.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

*Jezgra:*

laktoza hidrat

kukuruzni škrob

želatina

karmelozanatrij, umrežena

magnezijev stearat

*Ovojnica:*

hipromeloza  
makrogol  
boja titanijev dioksid (E171)

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nema poznatih inkompatibilnosti.

## **6.3. Rok valjanosti**

5 godina.

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati pri temperaturi do 30 °C. Čuvati u originalnom pakiranju.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Aluminijski blister s 30 tableta.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca d.o.o.  
Ulica Vjekoslava Heinzela 70  
10 000 Zagreb

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-544415146

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20. lipnja 1994.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 28. svibnja 2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

02/2024.