

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Nolvadex[®], 10 mg, film tablete
INN: tamoksifen

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 15,2 mg tamoksifen-citrata (što odgovara 10 mg tamoksifena).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta
Okrugle, bikonveksne film tablete bele do skoro bele boje, sa utisnutom oznakom „NOLVADEX 10” na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Nolvadex je namenjen za lečenje karcinoma dojke.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje:

Odrasli

Preporučena dnevna doza tamoksifena je 20 mg. Nema dodatne koristi, u smislu odlaganja relapsa ili produžavanja preživljavanja, sa većim dozama. Nema dokaza koji podržavaju primenu doza od 30 – 40 mg dnevno, iako se ove doze koriste kod nekih pacijentkinja sa uznapredovalom bolešću.

Starije osobe

Slični režimi doziranja se koriste kod starijih pacijentkinja sa karcinomom dojke, a kod nekih od ovih pacijentkinja se lek koristi i kao jedina terapija.

Deca: Tamoksifen se ne koristi kod dece, pošto njegova efikasnost i bezbednost u ovoj populaciji nisu ustanovljene (videti odeljke 5.1 i 5.2).

Način primene:

Lek je namenjen za oralnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

Lek Nolvadex se ne sme koristiti:

- U trudnoći. Žene u reproduktivnom periodu treba pažljivo pregledati pre početka lečenja karcinoma dojke tamoksifenom, radi isključenja trudnoće (takođe videti odeljak 4.6).
- U slučaju preosetljivosti na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

- Istovremena primena sa anastrozolom (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kod jednog broja žena u premenopauzi, koje zbog karcinoma dojke dobijaju Nolvadex, može doći do prestanka menstruacije.

Tokom primene leka Nolvadex zapažena je povećana incidenca promena na endometrijumu, uključujući hiperplaziju, polipe, karcinom i sarkom uterusa (uglavnom maligni kombinovani *Mullerian* tumori). Nije poznat mehanizam koji dovodi do ovih maligniteta, ali može biti povezan sa estrogen-sličnim dejstvima leka Nolvadex. Stoga, svaku pacijentkinju koja prima, ili je prethodno dobijala Nolvadex, kod koje se jave abnormalni ginekološki simptomi, posebno vaginalno krvarenje, kao i neregularni ciklusi, vaginalni sekret, bol ili pritisak u maloj karlici, treba bez odlaganja podvrgnuti detaljnom ispitivanju. Tokom kliničkih ispitivanja primene tamoksifena u terapiji karcinoma dojke uočena je pojava drugih primarnih tumora, van endometrijuma ili druge dojke. Nejasno je da li ove pojave imaju klinički značaj, a uzročna veza sa primenjenim lekom nije ustanovljena.

Venska tromboembolija (VTE)

- Kod zdravih žena koje su dobijale tamoksifen ustanovljen je 2-3 puta veći rizik za pojavu venske tromboembolije (videti odeljak 4.8).
- Lekar koji propisuje lek pacijentkinji sa karcinomom dojke treba uzeti detaljnu ličnu i porodičnu istoriju bolesti vezanu za vensku tromboemboliju (VTE). Ukoliko nešto u istoriji bolesti ukazuje na protrombotski rizik, neophodno je sprovesti medicinske testove u cilju utvrđivanja faktora trombofilije. Pacijente sa pozitivnim rezultatima testova treba savetovati u vezi rizika za pojavu venskih tromboza. Tek posle pažljive procene potencijalnog rizika može se doneti odluka o početku lečenja tamoksifenom. Kod pacijentkinja sa većim rizikom može biti opravdana profilaktička primena antikoagulantne terapije (videti odeljak 4.5).
- Izrazita gojaznost, starije životno doba i ostali faktori rizika za VTE dodatno povećavaju rizik od nastanka VTE. Pre lečenja tamoksifenom za svaku pacijentkinju treba pažljivo proceniti rizike i koristi od uzimanja leka. Kod žena sa karcinomom dojke, rizik se uvećava tokom istovremenog ordiniranja hemoterapije (videti odeljak 4.5). Dugotrajna profilaktička primena antikoagulanasa može biti opravdana kod onih pacijentkinja sa karcinomom dojke koje imaju višestruke faktore rizika za VTE.
- Operacije i nepokretnost: O prekidu lečenja tamoksifenom kod žena koje imaju karcinom dojke treba razmišljati samo ako rizik tromboembolijskih komplikacija prevazilazi rizik zbog obustave terapije. Pacijentkinjama treba obezbediti odgovarajuću profilaksu tromboza, npr. nošenjem kompresionih čarapa tokom hospitalizacije, što ranijim podizanjem iz postelje ukoliko je moguće i davanjem antikoagulantnih lekova.
- Ako se kod bilo koje pacijentkinje pojave znaci venske tromboze, uzimanje tamoksifena treba odmah prekinuti i započeti sa odgovarajućim merama protiv tromboze. Kod pacijentkinja koje tamoksifen uzimaju zbog karcinoma dojke, odluku o ponovnom uvođenju tamoksifena treba doneti imajući u vidu ukupan rizik za pacijentkinju. Kod jednog broja pacijentkinja, terapija tamoksifenom se može nastaviti uz istovremenu profilaktičku antikoagulantnu terapiju.
- Pacijentkinje treba upozoriti da se odmah obrate lekaru ako primete bilo kakve simptome venske tromboembolije.

Kod odloženih mikrohiruških rekonstrukcija dojki, lek i Nolvadex može da poveća rizik od mikrovaskularnih komplikacija reznja.

U jednoj nekontrolisanoj studiji kod 28 devojčica starosti od 2 do 10 godina sa *McCune Albright* sindromom (MAS), koje su primale 20 mg tamoksifena jednom dnevno u trajanju do 12 meseci, srednji volumen uterusa

se povećao nakon 6 meseci primene, a bio je dvostruko uvećan nakon 12 meseci. Iako ovakav rezultat jeste u skladu sa farmakodinamskim svojstvima tamoksifena, uzročna veza nije utvrđena (videti odeljak 5.1).

U literaturi je pokazano da CYP2D6 spori metabolizeri imaju sniženu koncentraciju endoksifena u plazmi, jednog od najvažnijih aktivnih metabolita tamoksifena (videti odeljak 5.2).

Istovremena primena lekova koji inhibiraju CYP 2D6 može dovesti do smanjenih koncentracija aktivnog metabolita endoksifena. Zato, snažne inhibitore izoenzima CYP 2D6 (npr. paroksetin, fluoksetin, hinidin, cinakalcet ili bupropion) treba izbegavati kad god je to moguće za vreme terapije tamoksifenom (videti odeljke 4.5 i 5.2).

Lek Nolvadex sadrži laktozu. Pacijentkinje sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozo-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Zapaljenska reakcija na ozračenom mestu (engl. *radiation recall*) je veoma retko zabeležena kod pacijentkinja koje su uzimale lek Nolvadex pre radioterapije. Reakcija je obično bila reverzibilna nakon privremenog prestanka terapije ili ponovnog uvođenja terapije može rezultirati blažom reakcijom. Terapija sa lekom Nolvadex je nastavljena u većini slučajeva.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kada se tamoksifen primenjuje u kombinaciji sa kumarinskim antikoagulansima može se javiti značajno povećanje antikoagulantnog efekta. Takve pacijentkinje se moraju pažljivo kontrolisati i klinički pratiti.

Tokom primene kombinacije tamoksifena i citotoksičnih lekova za lečenje karcinoma dojke, povećan je rizik za nastanak tromboembolijskih komplikacija (videti odeljke 4.4 i 4.8). Zbog povećanja rizika od venskih tromboembolija, kod ovih pacijentkinja je u periodu istovremene hemoterapije potrebno razmotriti profilaksu tromboze.

Istovremena primena tamoksifena i anastrozola kao adjuvantne terapije nije pokazala poboljšanu efikasnost u odnosu na primenu samog tamoksifena.

Glavni, poznati metabolički put tamoksifena kod ljudi je demetilacija, koju katalizuje izoenzim CYP3A4. Farmakokinetičke interakcije nastaju kada se istovremeno primenjuju lekovi kakav je rifampicin, koji indukuje ovaj izoenzim i može smanjiti koncentracije tamoksifena u krvi. Klinički značaj ovakve interakcije nije za sada poznat.

U literaturi je zabeležena farmakokinetička interakcija sa inhibitorima CYP2D6 izoenzima, koja smanjuje koncentraciju aktivnog metabolita tamoksifena, 4-hidroksi-N-dezmetiltamoksifena (endoksifena), u plazmi. Farmakokinetička interakcija sa inhibitorima izoenzima CYP 2D6, koja dovodi do smanjenja nivoa u plazmi jednog od aktivnijih oblika leka, tj. endoksifena za 65 – 75%, zabeležena je u literaturi. Smanjena efikasnost tamoksifena je zabeležena prilikom konkomitantne primene sa nekim SSRI antidepressivima (npr. paroksetin) u nekim studijama. Pošto se mogućnost za smanjenu efikasnost tamoksifena ne može isključiti, njegovu istovremenu primenu sa snažnim inhibitorima izoenzima CYP 2D6 (npr. paroksetin, fluoksetin, hinidin, cinakalcet ili bupropion) treba izbegavati, kad god je to moguće (videti odeljke 4.4 i 5.2).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nolvadex se ne sme primenjivati tokom trudnoće. Postoji mali broj izveštaja o spontanim pobačajima, malformacijama ploda i smrti fetusa kod žena koje su dobijale Nolvadex. Uzročno-posledična veza, međutim, nije ustanovljena.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na pacovima, kunićima i majmunima nisu pokazala teratogeni potencijal.

Ispitivanjem efekata tamoksifena na razvoj reproduktivnog sistema glodara pokazano je da su promene slične onima koje izazivaju estradiol, etinilestradiol, klomifen i dietilstilbestrol (DES). Mada značaj ustanovljenih poremećaja nije poznat, neki od njih, posebno vaginalna adenoza, slični su onima nađenim kod mladih žena koje su intrauterino bile izložene dietilstilbestrolu i kod kojih postoji rizik od 1: 1000 za pojavu karcinoma vagine ili cerviksa uterusa. Samo je mali broj trudnih žena bio izložen tamoksifenu. U tim slučajevima nije zapažena vaginalna adenoza ili karcinom cerviksa/vagine, kao što je to bilo kod onih mladih žena koje su tamoksifenu bile izložene intrauterino.

Žene u reproduktivnom periodu treba savetovati da ne zatrudne tokom uzimanja tamoksifena i da koriste barijerne metode zaštite ili druge nehormonske kontraceptivne metode. Kod pacijentkinja u premenopauzi, pre terapije tamoksifenom mora se pažljivo isključiti trudnoća. Žene moraju biti upoznate sa rizicima za fetus ako tokom terapije, ili 2 meseca posle njenog prekida zatrudne.

Dojenje

Nije poznato da li se tamoksifen izlučuje humanim mlekom i zato se njegova upotreba ne preporučuje u periodu dojenja. Odluka o tome da li će žena prestati sa dojenjem ili će prekinuti terapiju lekom Nolvadex, mora se doneti uzimajući u obzir važnost lečenja za majku.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Malo je verovatno da će lek Nolvadex uticati na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Međutim, prijavljen je umor prilikom primene leka Nolvadex, pa je stoga potreban oprez prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama dok su takvi simptomi prisutni.

4.8. Neželjena dejstva

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Ukoliko nije specificirano, sledeće kategorije učestalosti su računane prema neželjenim reakcijama prijavljenim u velikoj studiji faze III, u kojoj je učestvovalo 9366 postmenopauzalnih žena sa operabilnim karcinomom dojke lečenim 5 godina i ukoliko nije specificirano, nije uzeta u obzir učestalost u komparativnoj grupi ili kada je ispitivač zaključio da je neželjena reakcija povezana sa studijskim lekom.

Tabela 1 Neželjene reakcije na lek (NRL) primećene sa lekom Nolvadex		
Učestalost	Sistem organa	Neželjena reakcija
Veoma česte (≥1/10)	<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	• Retencija tečnosti
	<i>Vaskularni poremećaji</i>	• Naleti vrućine
	<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	• Mučnina
	<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	• Raš
	<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	• Vaginalno krvarenje
		• Vaginalna sekrecija
		<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>
Česte (≥1/100 i <1/10)	<i>Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</i>	• Fibromi uterusa

Tabela 1 Neželjene reakcije na lek (NRL) primećene sa lekom Nolvadex		
Učestalost	Sistem organa	Neželjena reakcija
	<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Anemija
	<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Reakcije preosetljivosti
	<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ishemijski cerebrovaskularni događaji • Glavobolja • Omaglica • Senzorni poremećaji (uključujući paresteziju i disgeuziju)
	<i>Poremećaji oka</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Katarakta
		<ul style="list-style-type: none"> • Retinopatija
	<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Povraćanje • Dijareja • Konstipacija
	<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Promene u enzimima jetre • Masna jetra
	<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Alopecija
	<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Grčevi u nogama • Mialgija
	<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Pruritus vulve • Promene na endometrijumu (uključujući hiperplaziju i polipe)
	<i>Ispitivanja</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Povišeni trigliceridi
	<i>Poremećaji više sistema organa</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Tromboembolijski događaji (uključujući i duboku vensku trombozu, mikrovaskularnu trombozu i plućnu emboliju)
Povremene (≥ 1/1000, <1/100)	<i>Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Karcinom endometrijuma
	<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenija • Leukopenija
	<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperkalcemija (kod pacijenata sa koštanim metastazama)

Tabela 1 Neželjene reakcije na lek (NRL) primećene sa lekom Nolvadex		
Učestalost	Sistem organa	Neželjena reakcija
	<i>Poremećaji vida</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Poremećaji vida
	<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Intersticijalni pneumonitis
	<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Pankreatitis
	<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ciroza jetre
Retke (≥1/10000, <1/1000)	<i>Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sarkomi uterusa (uglavnom maligni mešoviti <i>Mullerian</i> tumori)^a • Privremeno pogoršanje simptoma karcinoma („<i>tumour flare</i>”)^a
	<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenija^a • Agranulocitoza^a
	<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Optički neuritis
	<i>Poremećaji oka</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Promene na rožnjači
		<ul style="list-style-type: none"> • Optički neuritis^a
	<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis • Holestaza^a • Hepatična insuficijencija^a
		<ul style="list-style-type: none"> • Hepatocelularne povrede^a
		<ul style="list-style-type: none"> • Nekroza jetre^a
	<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Angioedem
		<ul style="list-style-type: none"> • <i>Stevens-Johnson</i>-ov sindrom^a
		<ul style="list-style-type: none"> • Kutani vaskulitis^a
		<ul style="list-style-type: none"> • Bulozni pemfigus^a
		<ul style="list-style-type: none"> • Multififormni eritem^a
	<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Endometrioza^a • Cistične promene ovarijuma^a • Vaginalni polipi
Veoma retke (<1/10000)	<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Kutani eritematozni lupus^b
	<i>Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Kasna kožna porfirija^b
	<i>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Radiation Recall</i>^b

^a Ova neželjena reakcija nije prijavljena u grupi koja je dobijala tamoksifen (n=3094 pacijenata) u navedenoj studiji, ali je bila prijavljena u drugim studijama ili iz drugih izvora. Učestalost izračunata korišćenjem gornje granice 95%-tnog intervala pouzdanosti za procenu parametara (bazirano na 3/X, gde X predstavlja veličinu uzorka, npr. 3094). Ovo se računa kao 3/3094, čime spada u kategoriju učestalosti „retko”.

^b Ovaj događaj nije zabeležen u drugim velikim kliničkim studijama. Učestalost je računata korišćenjem gornje granice intervala pouzdanosti, 95%, kao tačke procene (bazirano na 3/X, gde X predstavlja veličinu uzorka od 13357 pacijenata u velikim kliničkim studijama). Ovo se računa kao 3/13357, čime spada u kategoriju učestalosti „veoma retko”.

Neželjena dejstva se mogu klasifikovati na ona koja su posledica farmakološkog dejstva leka (naleti vrućine, vaginalno krvarenje, vaginalna sekrecija, pruritus vulve i „*tumour flare*”) ili ona koja su opšta (gastrointestinalna nepodnošljivost, glavobolja, omaglica, povremena retencija tečnosti i alopecija).

Kada su neželjena dejstva jakog intenziteta, moguće ih je kontrolisati smanjenjem doze (ne na dozu manju od 20 mg dnevno), bez gubitka kontrole bolesti. U slučaju da se ovakav pristup pokaže neefikasnim, terapija lekom Nolvadex se mora obustaviti.

Zabeleženi su osip na koži (uključujući retke slučajeve multiformnog eritema, *Stevens-Johnson*-ovog sindroma, kutanog vaskulitisa i buloznog pemfigusa) i česte reakcije preosetljivosti, uključujući angioedem.

Povremeno, kod pacijenata sa metastazama nastaje hiperkalcemija kod započinjanja terapije. Zabeleženi su poremećaji vida, uključujući retke promene na rožnjači i često zabeleženu retinopatiju. Opisana je često i katarakta tokom terapije lekom Nolvadex.

Kod pacijentkinja na terapiji tamoksifenom su zabeleženi slučajevi optičke neuropatije i optičkog neuritisa, a u malom broju slučajeva je došlo i do slepila.

Senzorni poremećaji (uključujući paresteziju i disgeuziju) prijavljeni su često kod pacijenata koji su primali lek Nolvadex.

Zabeleženi su slučajevi fibroma materice, endometrioze i druge promene na endometrijumu, uključujući hiperplaziju ili polipe.

Zabeleženo je smanjenje broja trombocita obično do 80000-90000/mm³, ponekad i niže, kod pacijentkinja koje uzimaju tamoksifen za lečenje karcinoma dojke.

Leukopenija je zabeležena nakon primene leka Nolvadex, ponekad sa anemijom i/ili trombocitopenijom. Neutropenija retko nastaje, ponekad može biti teška, a veoma retko su zabeleženi slučajevi agranulocitoze.

Tokom terapije tamoksifenom može doći do ishemijskih cerebrovaskularnih događaja i tromboembolijskih događaja, uključujući trombozu dubokih vena, mikrovaskularnu trombozu i plućnu emboliju (videti odeljke 4.3, 4.4 i 4.5). Rizik za pojavu tromboembolijskih komplikacija je veći kada se lek Nolvadex kombinuje sa citotoksičnim lekovima.

Kod pacijentkinja na terapiji lekom Nolvadex često su zabeleženi grčevi u nogama i mialgija.

Povremeno se opisuje intersticijalni pneumonitis.

Lek Nolvadex može se dovesti u vezu sa povećanjem vrednosti enzima jetre u krvi, a u retkim slučajevima i sa težim oštećenjima jetre koja su u nekim slučajevima bila fatalna, uključujući masnu degeneraciju jetre, holestazu i hepatitis, hepatičnu insuficijenciju, cirozu jetre i hepatocelularne povrede (uključujući hepatičnu nekrozu).

Često se može javiti povećanje koncentracija triglicerida u serumu, u nekim slučajevima sa pankreatitisom, koji mogu biti povezani sa primenom leka Nolvadex.

Oticanje cisti jajnika je bilo retko primećeno kod žena koje su primale lek.

Vaginalni polipi su retko zabeleženi kod žena na terapiji lekom Nolvadex.

Kutani eritematozni lupus je zabeležen veoma retko kod pacijentkinja na terapiji lekom Nolvadex.

Kasna kožna porfirija^b je zabeležena veoma retko kod pacijentkinja na terapiji lekom Nolvadex.

Umor je prijavljen veoma često kod pacijenata koji uzimaju lek Nolvadex.

Radiation Recall primećen je veoma retko kod pacijenata na terapiji lekom Nolvadex.

Kod primene leka Nolvadex povremeno je zabeležen endometrijalni karcinom i retko sarkom uterusa (u većini slučajeva maligni, mešoviti *Mullerian*-ov tumor).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Teoretski, u slučaju predoziranja moglo bi da dođe do potenciranja neželjenih efekata, koji su posledica farmakološkog delovanja leka i koji su opisani prethodno. U ispitivanjima na životinjama je zapaženo da ekstremno visoke doze (100-200 puta više od preporučene dnevne doze) mogu da izazovu estrogene efekte.

U literaturi ima podataka da višestruko veće dnevne doze leka Nolvadex mogu da uzrokuju produženje QT intervala u elektrokardiogramu.

Ne postoji specifični antidot tamoksifena, terapija je simptomatska.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiestrogeni

ATC šifra: L02BA01

Nolvadex (tamoksifen) je trifeniletilenski derivat nesteroidne strukture sa kompleksnim, antiestrogenim, ali i estrogenu-sličnim farmakološkim efektima u različitim tkivima. U tkivu tumora kod pacijentkinja sa karcinomom dojke, tamoksifen deluje prvenstveno kao antiestrogen sprečavajući vezivanje estrogena za estrogene receptor. U kliničkoj praksi je poznato da tamoksifen kod žena u postmenopauzi smanjuje koncentraciju ukupnog holesterola i LDL-lipoproteina u krvi (10-20%). Tamoksifen ne utiče negativno na gustinu kostiju.

Jedna nekontrolisana studija je sprovedena u heterogenoj grupi od 28 devojčica starosti od 2 do 10 godina sa McCune Albright sindromom (MAS), koje su primale 20 mg tamoksifena jednom dnevno u trajanju do 12

meseci. U grupi pacijentkinja koje su imale vaginalno krvarenje pre početka studije, 62% (13 od 21 pacijentkinje) nisu imale krvarenje u toku 6 meseci, a 33% (7 od 21 pacijentkinje) nisu imale krvarenje tokom cele studije. Srednji volumen uterusa se povećao nakon 6 meseci primene, a bio je dvostruko uvećan nakon 12 meseci. Iako ovakav rezultat jeste u skladu sa farmakodinamskim svojstvima tamoksifena, uzročna veza nije utvrđena (videti odeljak 4.4). Nema dugoročnih podataka o bezbednosti tamoksifena kod dece. Dugoročni efekti tamoksifena na rast, pubertet i opšti razvoj nisu proučavani.

CYP 2D6 polimorfizam može biti povezan sa varijabilnošću u kliničkom odgovoru na tamoksifen. Fenotip sporih metabolizera može biti povezan sa smanjenim odgovorom na tamoksifen. Nije u potpunosti objašnjeno koje su posledice nalaza fenotipa sporih metabolizera CYP 2D6 na terapiju tamoksifenom (videti odeljke 4.4, 4.5 i 5.2).

CYP 2D6 genotip

Dostupni klinički podaci ukazuju na to da kod pacijenata koji su homozigoti sa nefunkcionalnim CYP 2D6 alelima može doći do smanjene efikasnosti tamoksifena u terapiji karcinoma dojke.

Dostupne studije su uglavnom uključivale postmenopausalne žene (videti odeljke 4.4 i 5.2).

5.2. Farmakokinetički podaci

Posle oralne primene tamoksifen se brzo resorbuje, maksimalne koncentracije u serumu postižu se posle 4-7 sati. Koncentracije leka u stanju ravnoteže (oko 300 nanograma/mL) postižu se posle 4 nedelje lečenja dozom od 40 mg/dan. U visokom stepenu se vezuje za albumine plazme (>99%). Metabolički put uključuje hidrosilaciju, demetilaciju i konjugaciju, sa stvaranjem nekoliko aktivnih metabolita koji doprinose ukupnom terapijskom dejstvu. Eliminacija je najvećim delom preko fecesa, poluvreme eliminacije je približno 7 dana (za sam tamoksifen), dok je za N-dezmetiltamoksifen, glavni cirkulišući metabolit, 14 dana.

U kliničkoj studiji u kojoj je 28 devojčica starosti od 2 do 10 godina sa *McCune Albright* sindromom (MAS) primalo 20 mg tamoksifena jednom dnevno u trajanju do 12 meseci, primećeno je zavisno od godina smanjenje klirensa i povećanje izloženosti leku (PIK), sa vrednostima i do 50% višim kod najmlađih pacijentkinja u poređenju sa odraslima.

Tamoksifen se metaboliše uglavnom preko CYP 3A4 izoenzima u N-dezmetiltamoksifen, koji se dalje metaboliše putem CYP 2D6 izoenzima u drugi aktivni metabolit, endoksifen. Kod pacijenata koji imaju deficit izoenzima CYP 2D6 koncentracije endoksifena su oko 75% niže nego kod pacijenata sa normalnom CYP 2D6 aktivnošću. Primena snažnih inhibitora CYP 2D6 smanjuje cirkulišuće nivoe endoksifena do sličnih vrednosti.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ispitivanja na različitim *in vitro* i *in vivo* sistemima za utvrđivanje mutagenog dejstva, pokazala su da tamoksifen nema mutageni potencijal.

In vitro i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti na glodarima pokazala su genotoksičnost tamoksifena. U dugotrajnim ispitivanjima je utvrđeno da tamoksifen izaziva tumore gonada kod miševa i tumore jetre kod pacova. Klinički značaj ovih pojava nije utvrđen.

Tamoksifen je lek sa kojim postoji opsežno kliničko iskustvo. Informacije koje su relevantne za lekara koji propisuje lek, date su u prethodnim odeljcima ovog Sažetka karakteristika leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

- Laktoza, monohidrat
- Skrob, kukuruzni
- Želatin
- Kroskarmeloza-natrijum
- Magnezijum-stearat

Obloga (film) tablete:

- Hipromeloza
- Makrogol
- Titan-dioksid (E 171)

6.2. Inkompatibilnost

Nema poznatih inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

5 godina

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je aluminijumski blister sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera (ukupno 30 film tableta) i

Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO ASTRAZENECA UK LIMITED BEOGRAD

Bulevar Vojvode Mišića 15, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje dozvole za lek: 515-01-00156-17-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 20.07.1992.

Datum poslednje obnove dozvole: 03.10.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2017.