

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нолвадекс 10 mg филмирани таблетки
Nolvadex 10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Тамоксифенов цитрат Ph. Eur. 15,2 mg, еквивалентен на 10 mg тамоксифен (*tamoxifen*).
Помощно вещество с известно действие: лактоза.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели до светло кремави, кръгли, двойноизпъкнали таблетки, маркирани от едната страна и без маркировка от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Нолвадекс е показан за лечение на карцином на гърдата.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчаната дневна доза тамоксифен е 20 mg. Опитът с по-високи дози не е демонстрирал допълнителна полза като забавен рецидив или повишена преживяемост. Няма съществени данни за лечение с 30 – 40 mg дневно, въпреки, че тези дозировки са използвани при някои пациентки с напреднал стадий на болестта.

Пациенти в старческа възраст

Подобен режим на дозиране е прилаган при пациентки с карцином на гърдата в напреднала възраст, като при някои от тези пациентки това е била единствената терапия.

Педиатрична популация

Не се препоръчва приложението на Нолвадекс при деца, тъй като безопасността и ефикасността не са установени.

Начин на приложение

За перорално приложение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2000509
Разрешение №	
VG/MA/MP -	72144 / 04-06-2026
Одобрение №	/



4.3 Противопоказания

Нолвадекс не трябва да се прилага по време на бременност. Има малък брой съобщения за спонтанни аборти, вродени малформации и фетална смърт при жени, лекувани с Нолвадекс, въпреки че причинно-следствена връзка не е установена (вж. и точка 4.6).

Нолвадекс не трябва да се приема от пациенти с известна свръхчувствителност към продукта или някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

При част от жените преди менопауза, получаващи Нолвадекс за лечение на карцином на гърдата, се потиска менструацията.

При лечение с Нолвадекс се съобщава за повишена честота на рак на ендометриума и маточен сарком (предимно смесени злокачествени Мюлерови тумори). Механизмът на възникването им е неизвестен, но може би е свързан с естрогенно подобните свойства на Нолвадекс. Пациентките, които приемат или са приемали Нолвадекс и за тях са докладвани неестествени гинекологични симптоми, особено вагинално кървене, нарушение на менструалния цикъл, усещане за вагинална тежест и болки в таза или напрежение трябва незабавно да бъдат прегледани.

При пациенти с наследствен ангиоедем, Нолвадекс може да предизвика или обостри симптомите на ангиоедем.

При клиничните изпитвания, след лечение на пациентката с тамоксифен по повод карцином на гърдата, са наблюдавани някои вторични тумори, появяващи се на други места освен в ендометриума и другата гърда. Не е установена причинно-следствена връзка и клиничното значение на тези наблюдения не е ясно.

Венозен тромбоемболизъм

- Рискът от венозен тромбоемболизъм се е повишил от два до три пъти при здрави пациентки лекувани с тамоксифен (вж. точка 4.8).
- При изписване на Нолвадекс лекарите трябва внимателно да разпитват за наличие на семейна обремененост с венозен тромбоемболизъм. Ако има съмнения за протромботичен риск, пациентите трябва да бъдат скринирани за тромбофилни фактори. Пациенти, чиито резултати са позитивни трябва да бъдат консултирани във връзка с тромботичния риск. Решението за прилагане на тамоксифен при тези пациенти трябва да се съобрази с цялостния риск за пациента. При определени пациенти едновременната употребата на тамоксифен с профилактична антикоагулантна терапия може да бъде оправдана (вж. точка 4.5).
- Рискът от ВТЕ се повишава при тежка форма на затлъстяване, с напредване на възрастта и всички други рискови фактори за ВТЕ. Рискът и ползите трябва да бъдат взети под внимание при *всички* пациенти преди лечение с тамоксифен. При пациентки с карцином на гърдата рискът е повишен и от съпътстваща химиотерапия (вж. точка 4.5). Продължителна антикоагулантна профилактика може да бъде оправдана за някои пациентки, които са с множество рискови фактори за ВТЕ.
- Операция и обездвижване: лечението с тамоксифен трябва да бъде преустановено само ако рискът от тамоксифен индуцирана тромбоза ясно надхвърля риска от прекъсване на лечението. Всички пациенти трябва да получат подходяща терапия за профилактика на



тромбоза, която да включва компресивни чорапи по време на болничния престой, по възможност ранно раздвижване и антикоагулантно лечение.

- Ако се наблюдава ВТЕ, тамоксифен трябва да бъде незабавно преустановен и да се предприеме подходящо антитромботично лечение. Решението да се поднови терапията с тамоксифен трябва да се вземе след оценка на цялостния риск за пациента. При определени пациенти е оправдано продължаващо лечение с тамоксифен и продължителна профилактика на ВТЕ.
- Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да се свържат с лекуващия си лекар, ако забележат симптоми на ВТЕ.

При късна микрохирургична реконструкция на гърда Нолвадекс може да повиши риска от микроваскуларни усложнения на присадката.

В едно неконтролирано проучване при 28 момичета на възраст от 2 до 10 години със синдром на McCune Albright (MAS), които са получавали тамоксифен 20 mg веднъж дневно в продължение на 12 месеца, средният обем на матката се е увеличил след 6 месеца лечение и се е удвоил в края на едногодишното проучване. Въпреки, че тези данни съответстват на фармакодинамичните свойства на тамоксифен, не е била установена причинно-следствена връзка (вж. точка 5.1).

Нолвадекс в препоръчителната доза може да удължи QTc интервала на електрокардиограмата (ЕКГ), особено при пациенти с подлежащи рискове за удължаване на QT интервала, включително пациенти със съпътстващи сърдечни заболявания или пациенти, които вече са лекувани с други лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала (вж. точка 4.5). При такива пациенти се препоръчва мониториране на ЕКГ и електролитите.

Проучвания при жени в пременопауза, лекувани с тамоксифен за намаляване на риска от рак на гърдата или за лечение на рак на гърдата, отчитат намаляване на костната минерална плътност. Жените в пременопауза, приемащи Нолвадекс, трябва да бъдат съветвани относно мерките за поддържане на костното здраве, съгласно местните клинични указания.

В литературата е доказано, че бавните CYP2D6 метаболитори имат понижено плазмено ниво на ендоксифен, един от най-важните активни метаболити на тамоксифен (вж. точка 5.2).

Едновременното приложение с лекарства, които инхибират CYP2D6, може да доведе до намалени концентрации на активния метаболит ендоксифен. Поради това, мощните инхибитори на CYP2D6 (напр. пароксетин, флуоксетин, хинидин, цинакалцет или бупропион) трябва да се избягват, когато е възможно, по време на лечение с тамоксифен (вж. точка 4.5 и 5.2).

Нолвадекс съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към галактоза, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Във връзка с лечението с Нолвадекс се съобщава за тежки кожни нежелани реакции (SCAR), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход. При предписване пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да бъдат



наблюдавани внимателно за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тези реакции, Нолвадекс трябва незабавно да се прекрати и да се обмисли алтернативно лечение (според случая). Ако при употребата на Нолвадекс пациентът развие сериозна реакция, като напр. SJS или TEN, лечението на пациента с Нолвадекс не трябва повече да се подновява.

При пациенти с наследствен ангиоедем тамоксифен може да предизвика или да обостри симптомите на ангиоедем.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Когато Нолвадекс се прилага в комбинация с кумаринови антикоагуланти, антикоагулантното действие може да се засили значително. При едновременна употреба на такива препарати се препоръчва внимателно наблюдение на пациентките.

Когато Нолвадекс се използва в комбинация с цитотоксични агенти, съществува повишен риск от възникване на тромбоемболични инциденти (вж. и точка 4.8).

Приложението на тамоксифен в комбинация с ароматазен инхибитор като адювантна терапия не е показало подобряване на ефикасността в сравнение със самостоятелното приложение на тамоксифен.

Тъй като Нолвадекс се метаболизира от цитохром P450 3A4, необходимо е внимание, когато той се прилага едновременно с лекарства като рифампицин, за които се знае, че индуцират този ензим и нивата на тамоксифен се понижават. Клиничното значение на това понижение не е изследвано.

Фармакокинетични взаимодействия с инхибитори на CYP2D6, при които е наблюдавана редукция на плазмените нива на активния метаболит на тамоксифен – 4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen (ендоксифен) са съобщавани в литературата.

В литературата се съобщава за фармакокинетично взаимодействие с инхибитори на CYP2D6, водещо до 65-75% намаление на плазмените нива на една от по-активните форми на лекарството, т.е. ендоксифен. В някои клинични изпитвания се съобщава за намалена ефикасност на тамоксифен при едновременна употреба с някои SSRI антидепресанти (напр. пароксетин). Тъй като не може да се изключи намален ефект на тамоксифен, едновременното приложение с мощни инхибитори на CYP2D6 (напр. пароксетин, флуоксетин, хинидин, цинакалцет или бупропион) трябва да се избягва, когато е възможно (вж. точка 4.4 и 5.2).

Лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала
Нолвадекс в препоръчителната доза може да удължи QTc интервала на електрокардиограмата (ЕКГ), а съпътстващото приложение на Нолвадекс с други лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала, може допълнително да потенцира удължаването на QT интервала. Поради това се препоръчва повишено внимание в случай на такава комбинация, а при такива пациенти се препоръчва мониториране на ЕКГ и електролитите (вж. точка 4.4).



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Нолвадекс не трябва да се прилага по време на бременност. Има малък брой съобщения за спонтанни аборти, вродени малформации и фетална смърт при жени, лекувани с Нолвадекс, въпреки че не е била установена причинно-следствена връзка.

Репродуктивните токсикологични изследвания при плъхове, зайци и маймуни не са показали тератогенен потенциал.

При моделиране на развитието на феталния репродуктивен тракт върху гризачи, прилагането на тамоксифен се свързва с промени, подобни на промените, причинени от естрадиол, етинилестрадиол, кломифен и диетилстилбестрол (DES). Въпреки че клиничното значение на тези промени е неизвестно, някои от тях, особено вагиналната аденоза, са подобни на промените, наблюдавани в млади жени, които са били изложени на действието на DES *in utero* и при които има риск 1:1 000 от развитие на светлоклетъчен карцином на влагалището или на шийката на матката. Само малък брой бременни жени са били изложени на действието на тамоксифен. Не се съобщава за последваща вагинална аденоза или светлоклетъчен карцином на влагалището или на шийката на матката при млади жени, които са били изложени *in utero* на действието на тамоксифен.

Жените трябва да се съветват да не забременяват докато употребяват Нолвадекс и до девет месеца след прекратяване на лечението и ако са сексуално активни, трябва да използват бариерни или други нехормонални контрацептивни методи. Пациентките в предменопауза трябва да се преглеждат внимателно, за да се изключи бременност. Трябва да се преценява потенциалния риск за плода, ако жените забременеят докато употребяват Нолвадекс или до девет месеца след прекратяване на лечението.

Кърмене

Ограничени данни показват, че Нолвадекс и активните му метаболити се екскретират и кумулират с времето в кърмата, поради това не се препоръчва употребата на лекарството по време на кърмене. При решаване дали да се прекъсне кърменето или да се преустанови лечението с Нолвадекс трябва да се вземе предвид значението на лекарството за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Нолвадекс да наруши способността на пациентите да шофират или да работят с машини. Въпреки това има съобщения за умора при употребата на Нолвадекс и е необходимо повишено внимание по време на шофиране или при работа с машини, докато тези симптоми продължават.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Табличен списък на нежеланите реакции

Освен ако не е указано друго, следните категории честоти са изчислени от броя на нежеланите събития, съобщени при едно голямо клинично изпитване фаза III, проведено при 9 366 пациентки в постменопауза с операбилен рак на гърдата, лекувани в продължение на 5 години, като не е взета предвид честотата в групата със сравнителното лечение или мнението на изследователя относно връзката с изпитваното лекарство (освен ако не е указано друго).



Нежеланите реакции се класифицират по честота и системно-органен клас. Категориите по честота се дефинират по следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции по честота и системно-органен клас

Системно-органен клас	Честота на нежеланите реакции
Нежелана реакция	
Стомашно-чревни нарушения	
Гадене	Много чести
Повръщане	Чести
Диария	Чести
Запек	Чести
Панкреатит	Нечести
Метаболизъм и хранене	
Задръжка на течности	Много чести
Хиперкалциемия (при пациенти с костни метастази)	Нечести
Възпроизводителна система и гърда	
Вагинално кървене	Много чести
Вагинално течение	Много чести
Сърбеж на вулвата	Чести
Промени на ендометриума (включително хиперплазия и полипи)	Чести
Ендометриоза ^a	Редки
Кистозно увеличение на яйчниците ^a	Редки
Вагинални полипи	Редки
Кожа и подкожна тъкан	
Кожен обрив	Много чести
Алоpecia	Чести
Ангиоедем	Редки
Синдром на Стивънс-Джонсън	Редки
Кожен васкулит ^a	Редки
Булозен пемфигоид ^a	Редки
Еритема мултиформе ^a	Редки
Токсична епидермална некролиза ^a	Редки
Кожен лупус еритематозус ^b	Много редки
Обостряне на наследствен ангиоедем	С неизвестна честота
Съдови	
Горещи вълни	Много чести
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение	
Умора	Много чести
Кръв и лимфна система	
Анемия	Чести
Тромбоцитопения	Нечести
Левкопения	Нечести



Неутропения ^a	Редки
Агранулоцитоза ^a	Редки
Нарушения на очите	
Катаракта	Чести
Ретинопатия	Чести
Зрителни нарушения	Нечести
Промени в корнеята	Редки
Оптична невропатия ^a	Редки
Нарушения на имунната система	
Реакции на свръхчувствителност	Чести
Изследвания	
Повишени триглицериди	Чести
Мускулно-скелетни и съединително-тъкани	
Спазъм на долните крайници	Чести
Миалгия	Чести
Намалена костна плътност (жени в пременопауза)	С неизвестна честота
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)	
Маточни миоми	Чести
Рак на ендометриума	Нечести
Маточен сарком (предимно смесени злокачествени Мюлерови тумори)	Редки
Усилване симптомите на тумора	Редки
Нервна система	
Ишемични мозъчно-съдови събития	Чести
Главоболие	Чести
Главозамайване	Чести
Сензорни нарушения (включително парестезия и дисгеузия)	Чести
Неврит на зрителния нерв	Редки
Психични нарушения	
Депресия	Много чести
Хепатобилиарни нарушения	
Промени в чернодробните ензими	Чести
Чернодробна стеатоза	Чести
Цироза на черния дроб	Нечести
Хепатит	Редки
Холестаза ^a	Редки
Чернодробна недостатъчност ^a	Редки
Хепатоцелуларно увреждане ^a	Редки
Чернодробна некроза ^a	Редки
Множество СОК термини	
Тромбоемболични събития, включително дълбока венозна тромбоза, микроваскуларна тромбоза и белодробен емболизъм	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални	



нарушения	
Интерстициален пневмонит	Нечести
Вродени, наследствени и генетични нарушения	
Порфирия кутанеа тарда ^b	Много редки
Увреждане, отравяне и процедурни усложнения	
Късни токсични прояви след облъчване ^b	Много редки
Сърдечни нарушения	
Удължаване на QT интервала	С неизвестна честота

^a Тази нежелана лекарствена реакция не е съобщена в групата с тамоксифен (n= 3 094) на горното клинично изпитване. Тя се съобщава обаче в други клинични изпитвания или в други източници. Честотата е изчислена, като е използвана горната граница на 95% доверителен интервал за оценка на точките (въз основа на 3/X, където X представлява общия размер на извадката, напр. 3 094). Това се изчислява като 3/3 094, което спада в категория честота "редки".

^b Това събитие не е наблюдавано в други главни клинични проучвания. Честотата е изчислена чрез използване на горната граница на 95% доверителен интервал за приблизително оценяваната честота (на база 3/X, където X представлява общата големина на извадката от 13 357 пациенти в главните клинични проучвания). Това се изчислява като 3/13 357, което съответства на категория честоти „много редки“.

Нежеланите реакции могат да се класифицират или като реакции, дължащи се на фармакологичното действие на лекарството, напр. горещи вълни, вагинално кървене, вагинално течение, сърбеж на вулвата и засилване на проявите на тумора, или като по-обща нежелани реакции, напр. стомашно-чревна непоносимост, главоболие, главозамайване и понякога задръжка на течности и алопеция.

Когато тези нежелани реакции са тежки, може би ще могат да се контролират просто чрез намаляване на дозата (до не по-малко от 20 mg на ден), без да се загуби контрол над заболяването. Ако нежеланите реакции не отшумят след предприетите мерки, може да се наложи спиране на лечението.

Има съобщения за кожни обриви (включващи редки случаи на еритема мултиформе, синдром на *Стивънс-Джонсън*, токсична епидермална некролиза, кожен васкулит и булозен пемфигоид) и чести реакции на свръхчувствителност, включващи ангиоедем.

Съобщавани са случаи на обостряне на ангиоедема при пациентки с наследствен ангиоедем, приемащи Нолвадекс.

Нечесто пациентки с костни метастази развиват хиперкалциемия при започване на лечението.

При пациентки, употребяващи Нолвадекс за лечение на карцином на гърдата, е наблюдавано намаляване на броя на тромбоцитите, обикновено до 80 000 – 90 000 на мм³, а понякога и повече.

При пациентки, лекувани с Нолвадекс, се описват случаи на нарушение на зрението, включително редки съобщения за промени в корнеята и чести съобщения за ретинопатия. Често се съобщава за катаракта във връзка с прилагането на Нолвадекс.

Съобщавани са случаи на оптична невропатия и неврит на очния нерв при пациентки, приемащи тамоксифен, като при малък брой от случаите е възникнала слепота.



Често се съобщава за сензорни нарушения (включително парестезия и дисгеузия) при пациенти, приемащи Нолвадекс.

Има съобщения за маточни миоми, ендометриоза и други промени на ендометриума, включително полипи и хиперплазия.

Много често се съобщава за депресия, свързана с употребата на Нолвадекс.

Рядко се наблюдават кистозни овариални образувания при жени, получаващи Нолвадекс. При жени, получаващи Нолвадекс, рядко са наблюдавани вагинални полипи.

Нечести случаи на рак на ендометриума и редки случаи на маточен сарком (предимно смесени злокачествени Мюлерови тумори) са били свързани с лечението с Нолвадекс.

Много рядко, при пациенти, получаващи Нолвадекс, е наблюдаван кожен лупус еритематозус.

Много рядко, при пациенти, получаващи Нолвадекс, е наблюдавана порфирия кутанеа тарда.

След приложение на Нолвадекс е била наблюдавана левкопения, понякога във връзка с анемия и/или тромбоцитопения. В редки случаи се съобщава за неутропения, като понякога тя може да бъде тежка и се съобщава за редки случаи на агранулоцитоза.

Има данни за исхемични мозъчно-съдови и тромбоемболични събития, включително тромбоза на дълбоките вени, микроваскуларна тромбоза и белодробен емболизъм, които възникват често по време на лечение с Нолвадекс (вж. точка 4.3, 4.4 и 4.5). Когато Нолвадекс се използва в комбинация с цитотоксични агенти, съществува повишен риск от възникване на тромбоемболични инциденти.

Съобщавано е често за крампи на долните крайници и миалгия при пациентки, получаващи Нолвадекс.

Нечесто има съобщения за случаи на интерстициален пневмонит.

Приложението на Нолвадекс се свързва с промени в чернодробните ензими и с редица по-тежки чернодробни нарушения, които в някои случаи са били фатални, включително мастна дегенерация, холестаза и хепатит, чернодробна недостатъчност, цироза и хепатоцелуларно увреждане (включително чернодробна некроза).

Често повишение на нивата на серумните триглицериди, в някои случаи с панкреатит, може да се свърже с употребата на Нолвадекс.

Умора е докладвана много често при пациенти, приемащи Нолвадекс.

Късни токсични прояви след облъчване са наблюдавани много рядко при пациенти, приемащи Нолвадекс.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на



съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция до:

България

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Теоретично, може да се очаква, че при предозиране ще се засилят гореспоменатите антиестрогенни нежелани реакции. Наблюдения при животни показват, че много тежко предозиране (100-200 пъти над препоръчаните дневни дози) може да предизвика естрогенни ефекти.

Има съобщения от литературата, че тамоксифен, прилаган при няколко пъти по-висока доза от стандартната, може да бъде свързан с удължаване на QT интервала на ЕКГ.

Няма специфичен антидот при предозиране и лечението трябва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакологична група: анти-естрогени

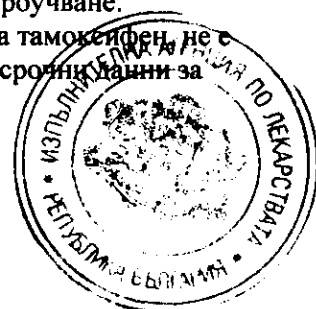
АТС код: L02BA 01

Фармакодинамични ефекти

Нолвадекс е нестероидно лекарство, на базата на трифенилетилен, което показва сложен спектър от фармакологични ефекти на антагонист и подобие на агонист на естрогена в различните тъкани. При пациентките с рак на гърдата на туморно ниво тамоксифен действа предимно като антиестроген като предотвратява свързването на естрогена с естрогеновите рецептори. В клинични условия е установено, че приложението на тамоксифен води до намаляване на общия холестерол в кръвта и на липопротеините с ниска плътност от порядъка на 10-20% при жени в постменопауза. Освен това има съобщения, че тамоксифен поддържа минералната плътност на костите при жени в постменопауза.

Клинична ефикасност и безопасност

Проведено е неконтролирано проучване при хетерогенна група от 28 момичета на възраст от 2 до 10 години със синдром на McCune Albright (MAS), които са получавали тамоксифен 20 mg веднъж дневно в продължение на 12 месеца. Сред пациентките, съобщили за вагинално кървене по време на периода, предшестваш проучването, 62% (13 от 21 пациентки) са съобщили за липса на кървене през 6-месечния период и 33% (7 от 21) са съобщили за липса на кървене по време на проучването. Средният обем на матката се е увеличил след 6 месеца лечение и се е удвоил в края на едногодишното проучване. Въпреки, че тези данни съответстват на фармакодинамичните свойства на тамоксифен, не е била установена причинно-следствена връзка (вж. точка 4.4). Няма дългосрочни данни за



безопасност при деца. В частност, дългосрочните ефекти на тамоксифен върху растежа, пубертетния период и общото развитие не са били проучвани.

Статусът на полиморфизъм на CYP2D6 може да бъде свързан с варибилността на клиничния отговор към тамоксифен. Статус на бавни метаболитатори може да бъде свързан с намален отговор. Последствията от тези резултати за лечението на бавни CYP2D6 метаболитатори не са напълно изяснени (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

Генотип CYP2D6

Наличните клинични данни показват, че пациентки, които са хомозиготни по нефункциониращи CYP2D6 алели, може да имат намален ефект на тамоксифен при лечение на рак на гърдата.

Наличните клинични изпитвания са проведени предимно при жени в постменопауза (вж. точки 4.4 и 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След орално приложение, Нолвадекс се резорбира бързо, като максималните серумни концентрации се достигат след 4-7 часа. Равновесните концентрации (около 300 ng/ml) се достигат след четири седмично лечение с 40 mg дневно.

Разпределение

Лекарството се свързва във висока степен със серумния албумин (> 99%).

Биотрансформация

Метаболизира се чрез хидроксилиране, деметилиране и конюгация, като се получават няколко метаболита, които имат сроден фармакологичен профил с изходното съединение и по този начин допринасят за терапевтичния ефект.

Тамоксифен се метаболизира предимно чрез CYP3A4 до N-деметил-тамоксифен, който по-нататък се метаболизира от CYP2D6 до друг активен метаболит ендоксифен. При пациентки, при които липсва ензимът CYP2D6, концентрациите на ендоксифен са приблизително със 75% по-ниски отколкото при пациентки с нормална активност на CYP2D6. Приложението на мощни инхибитори на CYP2D6 намалява нивата на циркулиращ ендоксифен в подобна степен.

Елиминиране

Екскрецията се извършва предимно с фекалиите и елиминационен полу-живот, изчислен за самия препарат, е приблизително седем дни, докато този на N-деметилтамоксифена, основния циркулиращ метаболит, е 14 дни.

В клинично проучване при момичета на възраст между 2 и 10 години със синдром на McCune Albright (MAS), които са получавали тамоксифен 20 mg веднъж дневно в продължение на 12 месеца, се открива възрастово-зависимо понижение на клирънса и повишаване на експозицията (AUC) (със стойности до 50% по-високи при най-малките пациентки) в сравнение с възрастните.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Тамоксифен не е бил мутагенен при редица тестове за мутагенност *in vitro* и *in vivo*. Тамоксифен е бил генотоксичен при някои тестове за генотоксичност върху гризачи.



in vitro и *in vivo*. При продължително приложение се съобщава за тумори на гонадите при мишки и чернодробни тумори при плъхове, получаващи тамоксифен. Клиничното значение на тези находки не е известно.

Тамоксифен е лекарство, при което е получен широк клиничен опит. Съответната информация за предписващия лекар е дадена на друго място в Кратката характеристика на продукта (вж. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Кроскармелоза натрий USNF
Желатин В.Р.
Лактоза Ph. Eur.
Макрогол 300 В.Р.
Магнезиев стеарат Ph. Eur.
Царевично нишесте Ph. Eur.
Метилхидроксипропилцелулоза USP
Титанов диоксид Ph. Eur. (E171)

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Вид и съдържание за опаковката

Алуминиеви блистери по 10 таблетки и вторична опаковка, съдържаща 50 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Да се употребява според указанията на предписващия лекар.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000509

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

2000-08-15/2011-03-29

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

