

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nolvadex D 20 mg tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkowa powlekana produktu Nolvadex D zawiera 20 mg tamoksyfenu (*Tamoxifenum*) w postaci cytrynianu tamoksyfenu – 30,4 mg.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletkowa powlekana zawiera 234 mg laktozy (patrz punkt 4.4). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkowa powlekana.

Ośmioboczna, biała tabletkowa powlekana z napisem Nolvadex D po jednej stronie i gładka po drugiej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie raka piersi.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### *Dorośli w tym pacjentki w podeszłym wieku*

Zalecana dawka tamoksyfenu wynosi 20 mg do 40 mg na dobę, podawanych w dawkach podzielonych 2 razy na dobę lub jako 1 dawka raz na dobę. We wczesnym stadium choroby, obecnie rekomenduje się leczenie nie krótsze niż 5 lat. Należy określić optymalną długość leczenia.

##### *Dzieci*

Nie zaleca się stosowania produktu Nolvadex D u dzieci, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie wiekowej (patrz punkt 5.1 i 5.2).

#### 4.3 Przeciwwskazania

Nie wolno stosować produktu Nolvadex D w czasie ciąży. Zanotowano nieliczne przypadki poronień spontanicznych, wad płodów oraz zgonów płodów po zastosowaniu produktu Nolvadex D. Nie ustalono związku przyczynowego tych zmian ze stosowaniem tamoksyfenu (patrz także punkt 4.6).

Produktu Nolvadex D nie należy stosować u pacjentek ze stwierdzoną nadwrażliwością na tamoksyfen lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania tamoksyfenu u niektórych pacjentek przed menopauzą dochodzi do zahamowania miesiączkowania.

Podczas leczenia tamoksyfenem obserwowano zwiększenie częstości występowania zmian w błonie śluzowej macicy, takich jak przerost, polipy, rak. Obserwowano również zwiększenie częstości występowania mięsaków macicy (głównie złośliwych guzów mieszanych mezodermalnych). Mechanizm powstawania tych zmian nie jest znany. Prawdopodobnie są one skutkiem działania tamoksyfenu podobnego do działania estrogenów. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentek, które były uprzednio leczone tamoksyfenem i podczas leczenia występowały u nich działania niepożądane ze strony układu rozrodczego zwłaszcza krwawienia z dróg rodnych, zaburzenia miesiączkowania, upławy, bóle i (lub) uczucie ciężkości w dole brzucha. Jeżeli podczas ponownego leczenia tamoksyfenem wystąpią podobne objawy należy niezwłocznie rozpocząć postępowanie diagnostyczne.

Podczas badań klinicznych obserwowano u pacjentek leczonych tamoksyfenem z powodu raka piersi występowanie pierwotnych nowotworów innych niż nowotwór drugiej piersi lub błony śluzowej macicy. Nie ustalono związku przyczynowo skutkowego między występowaniem tych nowotworów a podawaniem tamoksyfenu. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest jasne.

W opóźnionej mikrochirurgicznej rekonstrukcji piersi przyjmowanie produktu leczniczego Nolvadex D może zwiększać ryzyko powikłań w obrębie przeszczepionych mikronaczyniowych płatów tkanek własnych.

#### *Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa*

Ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych było 2 do 3krotnie większe u zdrowych ochotniczek zażywających tamoksyfen (patrz punkt 4.8.).

U pacjentek z rakiem piersi należy przeprowadzić szczegółowy wywiad, w tym również wywiad rodzinny, dotyczący występowania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Jeżeli u pacjentki występują czynniki sprzyjające występowaniu zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, należy przeprowadzić szczegółowe badania w celu potwierdzenia czynników ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Decyzja o zastosowaniu tamoksyfenu powinna być podjęta na podstawie oceny ryzyka wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych i korzyści wynikających z leczenia. U niektórych pacjentek uzasadnione może być zastosowanie jednoczesne tamoksyfenu i profilaktyki przeciwzakrzepowej (patrz punkt 4.5).

Dodatkowo ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych zwiększa się wraz z wiekiem, w przypadku znacznej otyłości oraz w przypadku występowania innych czynników ryzyka tej choroby. U wszystkich pacjentek, należy rozważyć ryzyko i korzyści wynikające z leczenia tamoksyfenem przed jego zastosowaniem. U pacjentek z rakiem piersi, ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych jest większe również w przypadku jednoczesnego stosowania chemioterapii (patrz punkt 4.5). U niektórych pacjentek z rakiem piersi, u których stwierdzono wiele czynników ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, uzasadnione może być zastosowanie długookresowej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

#### *Unieruchomienie pacjenta i zabiegi chirurgiczne*

U pacjentek z rakiem piersi, leczenie tamoksyfenem może zostać przerwane tylko, jeżeli ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych znacząco przewyższa ryzyko związane z przerwaniem leczenia. U wszystkich pacjentek należy stosować odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową. Podczas hospitalizacji należy stosować pończochy przeciwzakrzepowe, wczesne uruchamianie pacjentki (jeżeli jest to możliwe) oraz leczenie przeciwzakrzepowe.

Jeżeli u pacjentki wystąpią objawy żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, leczenie tamoksyfenem należy natychmiast przerwać i rozpocząć odpowiednie postępowanie przeciwzakrzepowe. Decyzję o ponownym zastosowaniu tamoksyfenu u pacjentek z rakiem piersi należy podjąć, biorąc pod uwagę ryzyko zarówno związane z jego stosowaniem jak i brakiem leczenia tamoksyfenem. U niektórych pacjentek uzasadnione może być jednoczesne stosowanie tamoksyfenu i profilaktyki przeciwzakrzepowej. Należy poinformować pacjentkę, aby w przypadku zaobserwowania objawów żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych natychmiast skontaktowała się z lekarzem.

### Produkt zawiera laktozę

Produkt Nolvadex D zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### Produkt zawiera dwutlenek tytanu

Produkt Nolvadex D zawiera dwutlenek tytanu. Może on wywoływać problem u niewielkiej liczby osób, które są wrażliwe na ten składnik.

### Osoby ze słabo metabolizującym izoenzymem CYP2D6

Dane literaturowe wykazują, że u osób słabo metabolizujących z udziałem CYP2D6, występuje obniżone stężenie endoksyfenu, jednego z najważniejszych aktywnych metabolitów tamoksyfenu (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne stosowanie leków hamujących działanie izoenzymu CYP2D6 może prowadzić do zmniejszenia stężenia aktywnego metabolitu, endoksyfenu. Dlatego też podczas stosowania tamoksyfenu należy w miarę możliwości unikać jednoczesnego stosowania potencjalnych inhibitorów izoenzymu CYP2D6 (np. paroksetyny, fluoksetyny, chinidyny, cynakalcetu lub bupropionu) (patrz punkty 4.5 i 5.2).

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Podczas jednoczesnego stosowania tamoksyfenu i leków przeciwzakrzepowych z grupy pochodnych kumaryny może zwiększyć się działanie przeciwzakrzepowe. Zaleca się kontrolowanie parametrów układu krzepnięcia u pacjentów leczonych jednocześnie tymi lekami.

Podczas jednoczesnego stosowania produktu Nolvadex D i leków cytotoksycznych występuje zwiększone ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych. (patrz punkt 4.4 i 4.8). W związku ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu zakrzepowo-zatorowego w tej grupie pacjentek, należy rozważyć stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej podczas chemioterapii.

Zastosowanie tamoksyfenu w połączeniu z inhibitorem aromatazy (np. anastrozolem), podawanym jako leczenie uzupełniające, nie wykazało większej skuteczności terapii w porównaniu ze stosowaniem tamoksyfenu w monoterapii.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tamoksyfenu i innych leków, które zwiększają aktywność enzymu CYP 3A4 układu enzymatycznego cytochromu P450 (np. ryfampicyny). Zwiększenie aktywności enzymu CYP 3A4, który bierze udział w metabolizmie tamoksyfenu, może spowodować zmniejszenia stężenia leku w surowicy. Nie wiadomo, czy zjawisko to ma znaczenie kliniczne.

W literaturze opisano interakcje farmakokinetyczne z inhibitorami izoenzymu CYP2D6, wykazujące 65-75% zmniejszenie stężenia w osoczu jednej z najbardziej aktywnych form leku, 4-hydroksy-N-desmetylotamoksyfenu (endoksyfenu). Podczas jednoczesnego stosowania tamoksyfenu z lekami przeciwdepresyjnymi z grupy SSRI (np. paroksetyną), w niektórych badaniach zgłaszano zmniejszenie skuteczności tamoksyfenu. Ponieważ nie można wykluczyć zmniejszenia skuteczności tamoksyfenu, należy w miarę możliwości unikać jednoczesnego stosowania leku wraz potencjalnymi inhibitorami izoenzymu CYP2D6 (np. paroksetyną, fluoksetyną, chinidyną, cynakalcetem lub bupropionem) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### *Ciąża*

Nie wolno stosować tamoksyfenu u kobiet w ciąży. Zanonowano nieliczne przypadki poronień spontanicznych, wad płodów oraz zgonów płodów po zastosowaniu tamoksyfenu. Nie ustalono związku przyczynowego tych zmian ze stosowaniem tamoksyfenu.

Badania przeprowadzone u szczurów, królików i małp nie wykazały teratogennego działania tamoksyfenu.

W badaniach nad wpływem na rozwój układu rozrodczego u gryzoni tamoksyfen wykazywał podobne działanie jak estradiol, etynyloestradiol, kломifen i dietylostilbestrol (DES). Chociaż znaczenie kliniczne tych zmian nie jest ustalone, niektóre z nich, jak np. dysplazja gruczołów pochwy, były podobne do tych obserwowanych u młodych kobiet, które w życiu płodowym były poddane działaniu DES. U tych kobiet prawdopodobieństwo wystąpienia raka jasnokomórkowego szyjki macicy lub pochwy wynosiło 1 na 1000. Zanonowano nieliczne przypadki stosowania tamoksyfenu u kobiet w ciąży. U córek matek przyjmujących tamoksyfen w okresie ciąży nie obserwowano raka jasnokomórkowego szyjki macicy lub pochwy lub dysplazji gruczołów pochwy.

Kobiety, które w okresie leczenia mogą zajść w ciążę, powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji, inne niż hormonalne środki antykoncepcyjne. U pacjentek w okresie przed menopauzą należy wykluczyć ciążę przed rozpoczęciem leczenia tamoksyfenem. Pacjentka powinna być poinformowana o możliwości uszkodzenia płodu, jeśli ciąża wystąpi w okresie zażywania tamoksyfenu lub w ciągu dwóch miesięcy po zakończeniu leczenia.

### *Karmienie piersią*

Brak danych dotyczących przenikania tamoksyfenu do mleka kobiet karmiących, dlatego należy unikać stosowania tamoksyfenu u tej grupy pacjentek. Decyzja o zaprzestaniu karmienia lub zaprzestaniu leczenia produktem Nolvadex D powinna zostać podjęta po uwzględnieniu korzyści dla matki wynikających z kontynuowania leczenia.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jest mało prawdopodobne, aby produkt Nolvadex D miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak, w związku ze zgłaszanym uczuciem zmęczenia po zastosowaniu produktu Nolvadex D, należy zachować ostrożność, podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, gdy takie objawy utrzymują się.

## **4.8 Działania niepożądane**

Jeśli nie określono, następujące kategorie częstości występowania działań niepożądanych zostały ustalone w wyniku analizy działań niepożądanych zgłaszanych w dużym badaniu III fazy, przeprowadzonym przy udziale 9 366 kobiet po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi, leczonych przez 5 lat, i jeśli nie określono, nie wzięto pod uwagę częstości występowania w grupie porównawczej lub czy badacz uznał zdarzenie za powiązane z badanym lekiem.

Działania niepożądane występujące po zastosowaniu tamoksyfenu wynikają albo z działania farmakologicznego leku, np. uderzenia gorąca, krwawienie z dróg rodnych, upławy, świąd sromu, przemijające nasilenie objawów choroby nowotworowej, albo z działania ogólnego, np. zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bóle głowy, rozkojarzenie oraz w bardzo rzadkich przypadkach zatrzymanie płynów w ustroju i łysienie.

**Tabela 1**                      **Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu produktu Nolvadex D**

<b>Częstość</b>	<b>Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<b>Bardzo często (≥10%)</b>	<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nudności</li> </ul>
	<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zatrzymanie płynów w ustroju</li> </ul>
	<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• krwawienia z dróg rodnych</li> <li>• upławy</li> </ul>
	<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wysypki skórne</li> </ul>
	<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• uderzenia gorąca</li> </ul>
	<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmęczenie</li> </ul>
<b>Często (≥1% i &lt;10%)</b>	<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anemia</li> </ul>
	<i>Zaburzenia oka</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaćma</li> <li>• retinopatia</li> </ul>
	<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• reakcje nadwrażliwości</li> </ul>
	<i>Badania diagnostyczne</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększenie stężenia triglicerydów</li> </ul>
	<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kurcze mięśni nóg</li> <li>• ból mięśni</li> </ul>
	<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• włókniakomięśniaki macicy</li> </ul>
	<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• incydenty niedokrwienia mózgu</li> <li>• bóle głowy</li> <li>• zamroczenia</li> <li>• zaburzenia czucia, w tym parestezje i zaburzenia smaku</li> </ul>
	<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• świąd sromu</li> <li>• endometrioza, w tym hiperplazja i polipy</li> </ul>
	<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• łysienie</li> </ul>
	<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wymioty</li> <li>• biegunka</li> <li>• zaparcia</li> </ul>

**Tabela 1**                      **Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu produktu Nolvadex D**

<b>Częstość</b>	<b>Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
	<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany aktywności enzymów wątrobowych</li> <li>• stłuszczenie wątroby</li> </ul>
	<i>Procedury medyczne i chirurgiczne</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• incydenty zakrzepowe, w tym zakrzepica żył głębokich, zakrzepica naczyń drobnych i zator tętnicy płucnej</li> </ul>
<b>Niezbyt często</b> (≥ 0,1% i <1%)	<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• trombocytopenia</li> <li>• leukopenia</li> </ul>
	<i>Zaburzenia oka</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaburzenia widzenia</li> </ul>
	<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie trzustki</li> </ul>
	<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększenie stężenia wapnia w surowicy (u pacjentek z przerzutami do kości)</li> </ul>
	<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rak endometrium</li> </ul>
	<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• śródmiąższowe zapalenie płuc</li> </ul>
	<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• marskość wątroby</li> </ul>
<b>Rzadko</b> (≥ 0,01% i <0,1%)	<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neutropenia<sup>a</sup></li> <li>• agranulocytoza<sup>a</sup></li> </ul>
	<i>Zaburzenia oka</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany rogówki</li> <li>• neuropatia<sup>a</sup></li> </ul>
	<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mięsaki macicy (głównie złośliwe guzy mieszane mezodermalne)<sup>a</sup></li> </ul>
	<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• endometrioza<sup>a</sup></li> <li>• torbielowate obrzęki jajników<sup>a</sup></li> <li>• polipy pochwy<sup>a</sup></li> <li>• powiększenie guza<sup>a</sup></li> </ul>
	<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie nerwu wzrokowego</li> </ul>

**Tabela 1**                      **Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu produktu Nolvadex D**

<b>Częstość</b>	<b>Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
	<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie wątroby</li> <li>• zastój żółci<sup>a</sup></li> <li>• niewydolność wątroby<sup>a</sup></li> <li>• uszkodzenie komórek wątroby<sup>a</sup></li> <li>• martwica wątroby<sup>a</sup></li> </ul>
	<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obrzęk naczynioruchowy</li> <li>• choroba Stevensa-Johnsona<sup>a</sup></li> <li>• zapalenie naczyń skórnych<sup>a</sup></li> <li>• pęcherzyca<sup>a</sup></li> <li>• rumień wielopostaciowy<sup>a</sup></li> </ul>
<b>Bardzo rzadko (&lt;0,01%)</b>	<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• skórny toczeń rumieniowaty<sup>b</sup></li> </ul>
	<i>Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• późna porfiria skórna<sup>b</sup></li> </ul>
	<b><i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót objawów popromiennych</li> </ul>

<sup>a</sup> To działanie niepożądane nie było zgłoszone w grupie tamoksyfenu (n=3094) w powyższym badaniu, jednak było zgłaszane w innych badaniach lub z innych źródeł. Częstość została obliczona przy zastosowaniu górnej granicy 95% przedziału ufności dla oszacowania punktu (w oparciu o 3/X, gdzie X przedstawia ogólną wielkość próby, np. 3094). Jest ona obliczona jako 3/3094, co jest równoznaczne z częstością występowania “rzadko”.

<sup>b</sup> To zdarzenie nie było obserwowane w innych dużych badaniach klinicznych. Częstość została obliczona przy zastosowaniu górnej granicy 95% przedziału ufności dla oszacowania punktu (w oparciu o 3/X, gdzie X przedstawia ogólną wielkość próby, tj. 13357 pacjentów w dużych badaniach klinicznych). Jest ona obliczona jako 3/13357, co jest równoznaczne z częstością występowania “bardzo rzadko”.

Jeśli działania niepożądane są ciężkie, zmniejszenie dawki leku (do dawki nie mniejszej niż 20 mg na dobę) może spowodować zmniejszenie ich nasilenia. Jeżeli pomimo zmniejszenia dawki leku nasilenie działań niepożądanych nie zmienia się, konieczne może być odstawienie leku.

Opisywano występowanie wysypek skórnych (w tym rzadkie przypadki rumienia wielopostaciowego, choroby Stevensa-Johnsona, zapalenia naczyń skórnych i pęcherzyca) oraz często reakcji nadwrażliwości, również w postaci obrzęku naczynioruchowego.

Niezbyt często u pacjentek ze stwierdzonymi przerzutami do kości, w początkowym okresie leczenia rozwijała się hiperkalcemia (zwiększenie stężenia wapnia w surowicy).

U pacjentek leczonych produktem Nolvadex D opisano również zaburzenia widzenia, w tym rzadko zmiany w rogówce a często retinopatię. Podczas stosowania produktu Nolvadex D często obserwowano przypadki zaćmy.

U pacjentów leczonych tamoksyfenem stwierdzano także neuropatię i zapalenie nerwu wzrokowego, a w niewielkiej liczbie przypadków wystąpiła ślepotą.

Wśród pacjentów przyjmujących produkt Nolvadex D często obserwowano zaburzenia czucia (w tym parestezje i zaburzenia smaku).

Opisywano przypadki występowania włókniaków macicy, endometriozy i innych zmian w błonie śluzowej macicy, tj. hiperplazji i polipów.

Podczas leczenia tamoksyfenem obserwowano zmniejszenie liczby płytek krwi do 80 000 - 90 000 komórek/mm<sup>3</sup>. W pojedynczych przypadkach liczba ta była mniejsza.

Po zastosowaniu produktu Nolvadex D obserwowano występowanie leukopenii, czasami z towarzyszącą jej niedokrwistością i (lub) trombocytopenią. Rzadko obserwowano wystąpienie neutropenii, niekiedy o ciężkim przebiegu oraz bardzo rzadkie przypadki agranulocytozy.

Często podczas leczenia tamoksyfenem obserwowano incydenty niedokrwienia mózgu i zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym przypadki zakrzepicy żył głębokich, zakrzepicy naczyń drobnych i zatorowości płucnej. Jeśli produkt Nolvadex D stosowany jest w skojarzeniu z lekami cytotoksycznymi, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

U pacjentek leczonych produktem Nolvadex D często zgłaszano skurcze mięśni nóg i bóle mięśni.

Obserwowano niezbyt często opisywano przypadki wystąpienia śródmiąższowego zapalenia płuc.

Podczas stosowania produktu Nolvadex D obserwowano zmiany aktywności enzymów wątrobowych oraz inne ciężkie zaburzenia czynności wątroby, w niektórych przypadkach zakończone zgonem, w tym stłuszczenie wątroby, zastój żółci i zapalenie wątroby niewydolność wątroby, marskość wątroby i uszkodzenie komórek wątroby (w tym martwica wątroby).

Często zastosowanie produktu Nolvadex D może być związane ze zwiększeniem stężeń triglicerydów w surowicy, w niektórych przypadkach występującym jednocześnie z zapaleniem trzustki.

U kobiet przyjmujących produkt Nolvadex D rzadko obserwowano wystąpienie torbielowatych obrzęków jajników.

Rzadko obserwowano występowanie polipów pochwoowych u kobiet stosujących produkt Nolvadex D.

Bardzo często zgłaszano uczucie zmęczenia przez pacjentów przyjmujących produkt Nolvadex D.

Podczas leczenia produktem Nolvadex D niezbyt często zgłaszano przypadki raka błony śluzowej macicy oraz rzadkie przypadki mięsaków macicy (głównie złośliwych guzów mieszanych mezodermalnych).

Bardzo rzadko podczas stosowania leku Novaldex raportowano o wystąpieniu skórno-rumieniowego.

U pacjentów otrzymujących Novaldex bardzo rzadko obserwowano późną porfirię skórną

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych



Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, Faks: +48 22 49 21 309,  
e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Po przedawkowaniu produktu Nolvadex D można oczekiwać nasilenia działań niepożądanych związanych z farmakologicznym działaniem leku.

W doświadczeniach na zwierzętach po zastosowaniu dawek dobowych 100 do 200-krotnie większych od zalecanych obserwowano wystąpienie działań charakterystycznych dla estrogenów.

Zanotowano doniesienia w literaturze, że Nolvadex D podany w kilkakrotnie większej dawce od zalecanej może spowodować wydłużenie odstępu QT w wykresie EKG.

Nie ma specyficznej odtrutki dla tamoksyfenu. Po przedawkowaniu należy zastosować leczenie objawowe.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej, antyestrogen.  
Kod ATC: L02B A01

Nolvadex D jest niesteroidową pochodną trifenylloetyleny, wykazującą szerokie spektrum działań farmakologicznych jako antagonistą lub agonistą estrogenów zależnie od tkanki. U pacjentek z rakiem piersi, na poziomie guza, tamoksyfen działa przede wszystkim jako antyestrogen, zapobiegając wiązaniu się estrogenów z receptorem estrogenowym. U pacjentek ze stwierdzoną lub nieznaną obecnością receptora estrogenowego w guzie, wspomagająca terapia tamoksifenem wykazała znaczącą redukcję wznowień nowotworu i wydłużenie 10-letniej przeżywalności, osiągając znacząco lepsze efekty podczas 5-letniego leczenia w porównaniu z 1-2-letnią terapią. Korzyści te występują w dużym stopniu nie zależnie od wieku, menopauzy, dawki tamoksyfenu i dodatkowej chemioterapii. W badaniach klinicznych wykazano, iż u kobiet po menopauzie tamoksyfen prowadzi do zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego oraz lipoprotein o małej gęstości (LDL) o 10 do 20%. Tamoksyfen nie zmniejsza wysycenia mineralnego kości u kobiet po menopauzie.

Polimorfizm izoenzymu CYP2D6 może być związany ze zróżnicowaniem w odpowiedziach klinicznych na tamoksyfen. Słaby metabolizm może być związany z ograniczoną reakcją na lek. Konsekwencje wynikające z leczenia u osób ze słabo metabolizującym izoenzymem CYP2D6 nie zostały w pełni wyjaśnione (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

#### **Genotyp CYP2D6**

Dostępne dane kliniczne sugerują, iż u pacjentów będących homozygotami dla nieczynnych alleli CYP2D6 skuteczność tamoksyfenu w leczeniu raka piersi może być zmniejszona.

Dostępne badania kliniczne przeprowadzono głównie u kobiet po menopauzie (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

##### *Wchłanianie*

Po podaniu doustnym tamoksyfen jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie jest osiągane po 4 do 7 godzinach od podania.

### *Dystrybucja*

Stężenie w stanie stacjonarnym jest osiągnięte po około 4 tygodniach leczenia tamoksyfenem w dawce 40 mg na dobę. Stężenie w stanie stacjonarnym wynosi około 300 ng/ml. Tamoksyfen silnie wiąże się z białkami osocza. Z albuminami wiąże się w prawie 100%.

### *Metabolizm*

Tamoksyfen jest metabolizowany na drodze hydroksylacji, demetylacji i sprzęgania. Część metabolitów wykazuje działanie kliniczne podobne do działania tamoksyfenu. Zwiększa to jego działanie terapeutyczne.

### *Wydalenie*

Tamoksyfen jest wydalany przede wszystkim z kałem. Jego okres półtrwania wynosi około 7 dni. Okres półtrwania głównego metabolitu tamoksyfenu, N-demetylotamoksyfenu, wynosi 14 dni.

Tamoksyfen metabolizowany jest głównie przez izoenzym CYP3A4 do N-demetylo-tamoksyfenu, który dalej metabolizowany jest przez izoenzym CYP2D6 do innego czynnego metabolitu, endoksyfenu. U pacjentów, u których nie występuje izoenzym CYP2D6, stężenie endoksyfenu jest około 75% mniejsze niż u pacjentów z prawidłową aktywnością izoenzymu CYP2D6. Podanie silnych inhibitorów izoenzymu CYP2D6 zmniejsza ilość krążącego endoksyfenu do podobnego poziomu.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki standardowych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, możliwego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, ujawniają działanie genotoksyczne tamoksyfenu.

W badaniach długookresowych obserwowano występowanie guzów narządów rodnych u myszy i wątroby u szczurów po zastosowaniu tamoksyfenu. Nie jest wiadome znaczenie kliniczne tych obserwacji.

Tamoksyfen jest lekiem dobrze poznanym klinicznie.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

laktoza  
skrobia kukurydziana  
żelatyna  
karboksymetyloskrobia sodowa  
magnezu stearynian

### *Otoczka*

metylohydroksypropyloceluloza  
tytanu dwutlenek  
polietylenoglikol

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nieznane.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze do 30° C. Chronić od światła.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

30 tabletek powlekanych w pudełku tekturowym.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

#### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

R/1274

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

28 lipca 1992 r., 30 czerwca 2009 r.

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**