1

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NOLVADEX, 10 mg, filmomhulde tabletten
NOLVADEX-D, 20 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet NOLVADEX bevat 15,2 mg tamoxifencitraat (overeenkomend met 10 mg tamoxifenbase).
Elke tablet NOLVADEX-D bevat 30,4 mg tamoxifencitraat (overeenkomend met 20 mg tamoxifenbase).

Hulpstoffen met bekend effect:
NOLVADEX
Elke tablet bevat 117 mg lactose (als monohydraat).

NOLVADEX-D
Elke tablet bevat 234 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

– Hormonale behandeling van borstkanker, in het bijzonder:

  - Palliatieve behandeling van gemetastaseerd borstcarcinoom.
  - Adjuvante behandeling na chirurgische therapie bij patiënten na de menopauze, zowel bij vrouwen met metastatische aantasting van de lymfeklieren als bij vrouwen met negatieve lymfeknopen. Patiënten, bij wie de tumor hormonale receptoren bevat, hebben een grotere kans om gunstig op de behandeling te reageren.

– Endometriumcarcinoom, in uitzonderlijke gevallen, wanneer andere geneesmiddelen niet kunnen gebruikt worden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Tabletten voor oraal gebruik.

Volwassenen (inclusief ouderen)
De dosering bedraagt 20 mg per dag in één inname (voor de 20 mg tablet) of verdeeld over 2 innamen per dag (voor de 10 mg tablet).

Pediatrische patiënten
Het gebruik van tamoxifen (NOLVADEX) wordt niet aanbevolen bij kinderen, aangezien de veiligheid en werkzaamheid niet bewezen zijn.

4.3 Contra-indicaties

– NOLVADEX mag niet worden ingenomen tijdens de zwangerschap. Er werden enkele gevallen van spontane abortus, complicaties bij de geboorte en foetale sterfte gerapporteerd bij vrouwen die met tamoxifen (NOLVADEX) behandeld werden, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond (zie ook rubriek 4.6 “Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding”).

– Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

– NOLVADEX bevat o.a. lactose en titaandioxide, die bij een beperkt aantal patiënten een allergische reactie kunnen veroorzaken.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

– NOLVADEX onderdrukt de menstruatie bij een aantal vrouwen voor de menopauze.
– Er werd een verhoogd aantal gevallen van endometriumkanker en baarmoedersarcoom (vooral kwaadaardige gemengde Müller's tumoren) gerapporteerd tijdens een behandeling met NOLVADEX. Het onderliggende mechanisme is onbekend, maar houdt mogelijk verband met het oestrogeen-achtig effect van NOLVADEX. Vrouwen die NOLVADEX krijgen of vroeger gekregen hebben en die abnormale gynecologische symptomen vertonen, voornamelijk vaginale bloedingen, moeten onmiddellijk onderzocht worden.
– Een aantal secundaire primaire tumoren, die optraden op andere plaatsen dan het endometrium en de andere borst, werden tijdens klinische studies gerapporteerd bij patiënten na behandeling met tamoxifen (NOLVADEX) voor borstkanker. Er werd geen causaal verband aangetoond en de klinische relevantie van deze vaststellingen blijft onduidelijk.
– Bij uitgestelde microchirurgische borstreconstructies kan NOLVADEX het risico op microvasculaire flapcomplicaties verhogen.
– In de literatuur is aangetoond dat trage CYP2D6-metaboliseerders een lagere plasmaspiegel van endoxifen hebben, een van de meest belangrijke actieve metabolieten van tamoxifen (zie rubriek 5.2). Concomitante geneesmiddelen die remmers zijn van CYP2D6 kunnen leiden tot verminderde concentraties van de actieve metaboliet endoxifen. Daarom moeten krachtige remmers van CYP2D6 (bv. paroxetine, fluoxetine, quinidine, cinacalcet of bupropion) wanneer dit mogelijk is, worden vermeden tijdens de behandeling met tamoxifen (zie rubrieken 4.5 en 5.2).
– CYP2D6 genotype: de beschikbare klinische gegevens wijzen erop dat patiënten die homozygoot zijn voor niet-functionele CYP2D6 allelen, een verminderd effect van tamoxifen kunnen ondervinden bij de behandeling van borstkanker. De beschikbare studies werden hoofdzakelijk uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen (zie rubrieken 5.1 en 5.2).
– Radiation recall werd zeer zelden gerapporteerd bij patiënten op NOLVADEX die eerder radiotherapie gekregen hebben. De reactie is meestal reversibel na tijdelijke stopzetting van de behandeling en het hervatten van de behandeling kan resulteren in een mildere reactie. Onderbreking van de behandeling moet zorgvuldig overwogen worden op individuele basis, gebaseerd op de verhouding tussen het mogelijke risico en voordeel.
– Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld in verband met behandeling met NOLVADEX. Op het moment dat tamoxifen wordt voorgeschreven, moeten patiënten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als er tekenen en symptomen optreden die wijzen op deze reacties, moet NOLVADEX onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien van toepassing). Als de patiënt een ernstige reactie heeft ontwikkeld zoals SJS of TEN tijdens het gebruik van NOLVADEX, mag de behandeling met NOLVADEX bij deze patiënt op geen enkel moment opnieuw worden gestart.
– Bij patiënten met erfelijk angio-oedeem kan NOLVADEX symptomen van angio-oedeem induceren of verergeren.
– Bij de aanbevolen dosering kan NOLVADEX het QTc-interval op het elektrocardiogram (ECG) verlengen, met name bij patiënten met onderliggende risico's op QT-verlenging, onder wie patiënten met cardiale comorbiditeiten of patiënten die reeds behandeld worden met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5). ECG- en elektrolytenbewaking wordt bij dergelijke patiënten aanbevolen.
– In onderzoek bij premenopauzale vrouwen die met tamoxifen werden behandeld ter vermindering van het risico op borstkanker of voor de behandeling van borstkanker, is melding gemaakt van afnames van de botmineraaldichtheid. Vrouwen in de premenopauze die NOLVADEX gebruiken, moeten geadviseerd worden over maatregelen om de botgezondheid te behouden, volgens lokale klinische richtlijnen.

Lactose
NOLVADEX bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium
NOLVADEX bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

– Geneesmiddelen met een oestrogene werking mogen niet samen met NOLVADEX toegediend worden.
– Indien NOLVADEX toegediend wordt in combinatie met anticoagulantia van het coumarinetype kan een toename van het anticoagulerend effect optreden. Het is aangeraden de patiënt van dichtbij te volgen tijdens een dergelijke combinatie.
– Wanneer NOLVADEX samen met cytotoxische middelen wordt toegediend, treedt er een verhoogd risico op voor trombo-embolische verwikkelingen (zie ook rubriek "4.8 Bijwerkingen").
– Het gebruik van tamoxifen in combinatie met een aromatase-inhibitor als adjuvante behandeling van borstkanker heeft niet aangetoond de doeltreffendheid te verbeteren ten opzichte van tamoxifen alleen.
– De voornaamste, gekende route voor tamoxifen-metabolisatie bij de mens is demethylatie, gekatalyseerd door CYP 3A4-enzymen. In de literatuur werd een farmacokinetische interactie met de CYP3A4-induceerder rifampicine gerapporteerd, met een reductie van de tamoxifen-plasmaspiegels. De klinische relevantie hiervan is niet gekend.
– In de literatuur is melding gemaakt van een farmacokinetische interactie met CYP2D6-remmers, waarbij een verlaging van 65-75% van de plasmaspiegels van een van de meest actieve vormen van het geneesmiddel, d.w.z. endoxifen, werd waargenomen. In enkele studies werd verminderde werkzaamheid van tamoxifen gemeld met concomitant gebruik van sommige SSRI antidepressiva (bv. paroxetine). Aangezien een verlaagd effect van tamoxifen niet kan worden uitgesloten, moet toediening samen met krachtige remmers van CYP2D6 (bv. paroxetine, fluoxetine, quinidine, cinacalcet of bupropion) wanneer dit mogelijk is, worden vermeden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).
– Bij de aanbevolen dosering kan NOLVADEX het QTc-interval op het elektrocardiogram (ECG) verlengen. Gelijktijdig gebruik van NOLVADEX met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, kan de QT-verlenging verder versterken. Daarom is voorzichtigheid geboden bij een dergelijke combinatie en wordt ECG- en elektrolytenmonitoring aanbevolen bij dergelijke patiënten (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Tamoxifen (NOLVADEX) mag niet toegediend worden tijdens de zwangerschap.
Er werden enkele gevallen van spontane abortus, complicaties bij de geboorte en foetale sterfte gerapporteerd bij vrouwen die met tamoxifen (NOLVADEX) behandeld werden, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Reproductieve toxicologische studies bij ratten, konijnen en apen toonden geen potentieel teratogene activiteit.

In modellen die de ontwikkeling van de foetale voortplantingstractus bij ratten bestudeerden, was tamoxifen geassocieerd met gelijkaardige veranderingen als deze die gezien worden met oestradiol, ethinylestradiol, clomifeen en diethylstilbestrol (DES). Hoewel de klinische relevantie van deze veranderingen niet gekend is, zijn sommige ervan, voornamelijk vaginale adenose, vergelijkbaar met de veranderingen gezien bij jonge vrouwen die blootgesteld werden aan DES *in utero* en die een risico van 1/1.000 hebben op de ontwikkeling van “clear cell” carcinoom t.h.v. de vagina of cervix.
Slechts een klein aantal zwangere vrouwen werd behandeld met tamoxifen (NOLVADEX). Er werd niet gerapporteerd dat blootstelling aan tamoxifen *in utero* aanleiding gaf tot vaginale adenose of een "clear-cell" carcinoom t.h.v. de vagina of cervix bij jonge vrouwen.

Vrouwen moeten worden aangeraden niet zwanger te worden tijdens de behandeling met tamoxifen (NOLVADEX) en binnen 9 maanden na het beëindigen van de behandeling en, indien seksueel actief, een niet-hormonaal contraceptivum te gebruiken.

Premenopauzale patiënten moeten zorgvuldig onderzocht worden vóór behandeling met tamoxifen, om zwangerschap uit te sluiten.

Vrouwen moeten vooraf over de potentiële risico's voor de foetus ingelicht worden, wanneer zij zwanger zouden worden tijdens de behandeling of binnen de 9 maanden na het beëindigen van de behandeling met tamoxifen (NOLVADEX).

Borstvoeding
Beperkte gegevens suggereren dat NOLVADEX en zijn actieve metabolieten worden uitgescheiden en zich na verloop van tijd ophopen in de moedermelk, daarom wordt het geneesmiddel niet aanbevolen tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven.
Bij de beslissing om de borstvoeding te staken of NOLVADEX stop te zetten, moet rekening worden gehouden met het belang van het geneesmiddel voor de moeder.

Vruchtbaarheid
Mannen: er zijn geen studies aangaande het effect van tamoxifen op de vruchtbaarheid bij mannen. Toediening van tamoxifen aan dieren kan evenwel testiculaire atrofie veroorzaken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

NOLVADEX heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er is echter vermoeidheid gemeld bij het gebruik van NOLVADEX en voorzichtigheid is geboden bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines, zolang deze symptomen aanhouden.

4.8 Bijwerkingen

Tenzij anders vermeld, werden de volgende frequentiecategorieën berekend vertrekkende van het aantal bijwerkingen gemeld in een grote fase III studie bij 9366 postmenopauzale vrouwelijke patiënten met operabele borstkankers, behandeld gedurende 5 jaar en, tenzij anders vermeld, werd geen rekening gehouden met de frequentie binnen de vergelijkende behandelingsgroepen of met het feit of de onderzoeker een oorzakelijk verband met de studiemedicatie vermoedde.

De meest gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling zijn misselijkheid, vochtretentie, vaginale bloedingen, vaginale afscheiding, huiduitslag, vermoeidheid, depressie en warmteopwellingen. Dergelijke gebeurtenissen komen zeer vaak (≥ 10%) voor bij patiënten die NOLVADEX innemen.

Ernstige bijwerkingen die vaak voorkomen (≥ 1% en < 10%) tijdens een behandeling met NOLVADEX, zijn ischemische cerebrovasculaire gebeurtenissen en trombo-embolische voorvallen (waaronder diep veneuze trombose en longembolie).
Veranderingen in leverenzymspiegels en een spectrum van meer ernstige leverafwijkingen, die soms fataal waren, zijn ook gerapporteerd. Dergelijke bijwerkingen omvatten vette lever (leververvetting) wat vaak optreedt, cirrose die soms (≥ 0,1% en <1%) optreedt en gevallen van cholestase, hepatitis, leverfalen en hepatocellulair letsel (inclusief levernecrose), die zelden (≥ 0,01% en < 0,1%) optreden tijdens NOLVADEX therapie.

De frequenties aan bijwerkingen worden als volgt gerangschikt: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000) en zeer zelden (< 1/10.000).

Tabel 1 Bijwerkingen met NOLVADEX

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerkingen
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	• Nausea
	Vaak	• Braken • Diarree • Constipatie
	Soms	• Pancreatitis
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	• Vochtretentie
	Soms	• Hypercalciëmie (bij patiënten met botmetastasen)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer vaak	• Vaginale bloedingen • Vaginale afscheiding
	Vaak	• Pruritus vulvae • Wijzigingen ter hoogte van het endometrium (met inbegrip van hyperplasie en poliepen)
	Zelden	• Endometriose[a] • Cysteuze zwelling van de ovaria[a] • Vaginale poliepen[a]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	• Huiduitslag
	Vaak	• Alopecie
	Zelden	• Angio-oedeem[g] • Steven-Johnsons Syndroom[a] • Vasculitis van de huid[a] • Bulleus pemphigoïd[a] • Erythema multiforma[a] • Toxische epidermale necrolyse
	Zeer zelden	• Erythemateuze huidlupus[f]

	Niet bekend	• Exacerbatie van erfelijk angio-oedeem
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	• Warmteopwellingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	• Anemie
	Soms	• Thrombocytopenie[c] • Leucopenie
	Zelden	• Neutropenie[a] • Agranulocytose[a]
Oogaandoeningen	Vaak	• Cataract • Retinopathie
	Soms	• Visusstoornissen
	Zelden	• Cornea afwijkingen • Optische neuropathie[a, b]
Psychische stoornissen	Zeer vaak	• Depressie
Hartaandoeningen	Niet bekend	• QT-verlenging
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	• Overgevoeligheidsreacties
Onderzoeken	Vaak	• Verhoogde triglyceridenwaarden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	• Beenkrampen • Myalgie
	Niet bekend	• Verminderde botmineraaldichtheid (premenopauzale vrouwen)
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecifieerd	Vaak	• Uterus fibromen
	Soms	• Kanker ter hoogte van het endometrium

	Zelden	• Baarmoedersarcoom (vooral kwaadaardige gemengde Müller's tumoren)[a] • Tumoropflakkering[a]
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	• Ischemische cerebrovasculaire voorvallen • Hoofdpijn • Ijl gevoel in het hoofd • Sensibele stoornissen (met inbegrip van paresthesie en dysgeusie)
	Zelden	• Optische neuritis[b]
Lever- en galaandoeningen	Vaak	• Wijzigingen in leverenzymspiegels[e] • Vette lever (leververvetting)[e]
	Soms	• Levercirrose[e]
	Zelden	• Hepatitis[e] • Cholestase[a, e] • Leverfalen[a, e] • Hepatocellulair letsel[a, e] • Levernecrose[a, e]
Multipele Systeem/orgaanklassen	Vaak	• Trombo-embolische voorvallen (waaronder diep veneuze trombose, microvasculaire trombose en longembolie)[d]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	• Interstitiële pneumonitis
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen	Zeer zelden	• Porphyria cutanea tarda[f]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	• Vermoeidheid
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zeer zelden	• Reactie ter hoogte van een eerder bestraald gebied (radiation recall)[f]

[a] Deze bijwerking werd niet gemeld in de tamoxifen-arm (n= 3094) van bovenvermelde studie; ze werd echter wel in andere studies of door andere bronnen gemeld. De frequentie werd berekend door middel van de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor de puntschatting (gebaseerd op 3/X, waarbij X de totale steekproefgrootte voorstelt, bv. 3094). Dit is berekend als 3/3094, wat overeenstemt met de frequentiecategorie 'zelden'.

[b] Gevallen van optische neuropathie en optische neuritis werden gerapporteerd bij patiënten die tamoxifen kregen en, in een klein aantal gevallen, trad blindheid op.

[c] Een daling van het aantal bloedplaatjes, gewoonlijk tot 80 000 - 90 000 per mm^3 maar zelden lager, werd waargenomen bij een aantal patiënten.

[d] Wanneer tamoxifen (NOLVADEX) wordt gebruikt in combinatie met cytotoxische middelen is het risico op optreden van trombo-embolische verwikkelingen verhoogd.

[e] Tijdens de behandeling met NOLVADEX werden veranderingen in leverenzymspiegels vastgesteld en een spectrum van meer ernstige leverafwijkingen die in sommige gevallen fataal waren, waaronder vette lever (leververvetting), cholestase en hepatitis, leverfalen, cirrose en hepatocellulair letsel (inclusief hepatische necrose).

f Het voorval werd in geen enkel ander belangrijk klinisch onderzoek waargenomen. De frequentie werd berekend aan de hand van de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor de puntschatting (gebaseerd op 3/X, waarbij X staat voor de totale steekproefgrootte van 13 357 patiënten in belangrijke klinische onderzoeken). Dit is berekend als 3/13 357, wat overeenstemt met de frequentiecategorie 'zeer zeldzaam'.
g Gevallen van exacerbatie van angio-oedeem zijn gemeld bij patiënten met erfelijk angio-oedeem die NOLVADEX kregen.

Indien deze bijwerkingen ernstig zijn, is het soms mogelijk ze door verlaging van de dosering (binnen het aanbevolen doseringsinterval) onder controle te houden, met behoud van het effect van het geneesmiddel.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er werden nog geen gevallen van overdosering gerapporteerd, doch op theoretische gronden kan worden aangenomen dat overdosering een versterking van de bovengenoemde farmacologische bijwerkingen zou veroorzaken.
In een klinisch onderzoek waarbij aan patiënten gedurende 17 maanden en langer 12-16 maal 20 tot 40 mg per dag werd toegediend, deden zich gevallen voor waarbij verandering van cornea en macula optrad met klachten over wazig zien. Waarnemingen bij dieren hebben aangetoond dat een extreme overdosering (100 tot 200 maal 20 tot 40 mg per dag) oestrogene effecten veroorzaakt.
Er zijn meldingen in de literatuur dat tamoxifen toegediend in een veelvoud van de standaarddosis gepaard kan gaan met verlenging van het QT interval op het ECG.
Er is geen specifiek antidotum bekend en de behandeling moet symptomatisch zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-oestrogenen, ATC-code: L02BA01.

Tamoxifen (NOLVADEX) is een niet-steroïdaal geneesmiddel met een trifenylethyleenstructuur. Het vertoont ter hoogte van verschillende weefsels een complex spectrum van farmacologische effecten, steunend op zowel oestrogeen antagonisme als oestrogeen agonisme. Bij borstkankerpatiënten werkt het ter hoogte van de tumor voornamelijk als anti-oestrogeen, waarbij het de binding van oestrogeen op de oestrogeenreceptoren verhindert. Het is klinisch aanvaard dat tamoxifen aanleiding geeft tot 10-20% reductie van het totaal cholesterolgehalte in het bloed en van LDL bij postmenopauzale vrouwen. Bovendien werd eveneens aangetoond dat tamoxifen bij postmenopauzale vrouwen zorgt voor het behoud van de minerale botmassa.

De polymorfismestatus van CYP2D6 kan gepaard gaan met een variabiliteit in klinische respons op tamoxifen. De status van trage metaboliseerder kan gepaard gaan met een verminderde respons. De gevolgen van deze bevindingen voor de behandeling van trage CYP2D6-metaboliseerders zijn nog niet volledig opgehelderd (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2).

CYP2D6 genotype
Beschikbare klinische gegevens wijzen erop dat patiënten die homozygoot zijn voor niet-functionele CYP2D6 allelen, een verminderd effect van tamoxifen kunnen ondervinden bij de behandeling van borstkanker. De beschikbare studies werden hoofdzakelijk uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt tamoxifen (NOLVADEX) snel geabsorbeerd: maximale serumconcentraties worden bereikt na 4 tot 7 uur.
Na een dagelijkse toediening van 20 mg tamoxifen gedurende 3 maand, bedroegen de steady state plasmaconcentraties van tamoxifen en N-desmethyltamoxifen respectievelijk 122 ng/ml (71 – 183 ng/ml) en 353 ng/ml (152 – 706 ng/ml).
De distributiehalfwaardetijd bedraagt 7 tot 14 uur.
Het geneesmiddel bindt sterk aan serumalbumine (> 99%).
Studies met radio-isotoop-gemerkt tamoxifen (NOLVADEX) hebben aangetoond dat tamoxifen (NOLVADEX) traag wordt uitgescheiden via de feces en voor een klein deel via de urine; dit gebeurt onder de vorm van onveranderd tamoxifen en metabolieten ontstaan door hydroxylering, demethylering en conjugatie. Demethylering is de belangrijkste metabolisatieroute van tamoxifen en wordt gekatalyseerd door CYP3A4-enzymes.
Sommige metabolieten hebben een farmacologisch profiel gelijkaardig aan dit van tamoxifen.
N-desmethyltamoxifen, de hoofdmetaboliet, draagt waarschijnlijk bij tot het therapeutische effect.
De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 7 dagen voor tamoxifen zelf en 14 dagen voor de voornaamste circulerende metaboliet N-desmethyltamoxifen. Tamoxifen ondergaat waarschijnlijk enterohepatische circulatie.

Tamoxifen, hoofdzakelijk gemetaboliseerd via CYP3A4 naar N-desmethyl-tamoxifen, wordt verder door CYP2D6 gemetaboliseerd naar een andere actieve metaboliet endoxifen. Bij patiënten bij wie het enzym CYP2D6 ontbreekt, zijn de concentraties endoxifen ongeveer 75% lager dan bij patiënten met normale activiteit van CYP2D6.
Toediening van sterke remmers van CYP2D6 vermindert het gehalte aan circulerend endoxifen in vergelijkbare mate.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tamoxifen (NOLVADEX) was niet mutageen in een reeks *in vitro* en *in vivo* mutageniciteitsstudies. Tamoxifen (NOLVADEX) was genotoxisch in sommige *in vitro* tests en in *in vivo* genotoxiciteitsstudies bij knaagdieren. In de langetermijn studies bij de muis met dosissen van 5 tot 50 mg/kg, werden evenwel gonadale tumoren vastgesteld. In studies bij de rat met dosissen van 20 mg/kg/dag werd een verhoogde incidentie van cataract vastgesteld en met dosissen van 35 mg/kg/dag kwamen levertumoren voor. De klinische relevantie staat evenwel niet vast.

In knaagdierstudies m.b.t. de foetale ontwikkeling van het voortplantingsstelsel, werd tamoxifen geassocieerd met veranderingen, gelijkaardig aan deze veroorzaakt door oestradiol, ethinylestradiol, clomifeen en diethylstilbestrol (DES). Hoewel de klinische relevantie van de veranderingen ongekend is, zijn sommige ervan, en zeker vaginale adenose, gelijkaardig aan deze die men ziet bij jonge vrouwen blootgesteld aan DES *in utero* en die een risico van 1 op 1000 hebben om een "clear-cell" carcinoom van de vagina of de cervix te ontwikkelen.

Bij herhaalde toediening, veroorzaakte tamoxifen testiculaire atrofie bij ratten en honden. Deze veranderingen bleken omkeerbaar te zijn bij de rat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose - maïszetmeel - gelatine - natriumcroscarmellose Type A - magnesiumstearaat - hypromellose 2910 - macrogol 300 - titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

NOLVADEX: blisterverpakkingen met 28 en 98 tabletten + verpakking voor eenmalig gebruik (100 tabletten).
NOLVADEX-D: blisterverpakkingen met 56 en 84 tabletten + verpakking voor eenmalig gebruik (90 tabletten).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca nv/sa
Alfons Gossetlaan 40 bus 201
1702 Groot-Bijgaarden
België
Tel. +32 (0)2/370 48 11

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

NOLVADEX:	BE094866
NOLVADEX-D:	BE122385

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:	NOLVADEX: 06/06/1975. NOLVADEX-D: 09/03/1983.

Datum van laatste verlenging: 12/11/2003.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06-2026