

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Tamoxifen Citrate Ph. Eur. 15.2 mg , еквивалентен на 10 mg тамоксифен (*tamoxifen*).

За помощни вещества виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки. .

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Nolvadex е показан за лечение на карцином на гърдата.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Път на въвеждане: ПЕРОРАЛЕН

Възрастни

Препоръчаната дневна доза *tamoxifen* 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 напреднала възраст

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

Деца

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

4.3. Противопоказания

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	1761 / 20.03.08
Одобрено:	14 / 11.03.08



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 била установена (Вж. и раздел 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 клиничните изпитвания, след лечение на пациентката с tamoxifen 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 tamoxifen (виж раздел 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 tamoxifen при тези пациенти трябва да се съобрази с цялостния риск за пациента. При определени пациенти едновременната употребата на tamoxifen с профилактична антикоагулантна терапия може да бъде оправдана (виж раздел 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 tamoxifen. При пациентки с карцином на гърдата рискът е повишен и от съпътстваща химиотерапия (виж раздел 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 tamoxifen трябва да бъде преустановено само ако рискът от tamoxifen 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, tamoxifen трябва да бъде незабавно преустановен и да се предприеме подходящо антитромботично лечение. Решението да се поднови терапията с tamoxifen трябва да се вземе след оценка на цялостния риск за пациента. При определени пациенти е оправдано продължаващо лечение с tamoxifen и продължителна профилактика на ВТЕ.
- Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да се свържат с лекуващия си лекар, ако забележат симптоми на ВТЕ.

В едно неконтролирано проучване при 28 момичета на възраст от 2 до 10 години със синдром на McCune Albright (MAS), които са получавали tamoxifen 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 tamoxifen, не е била установена причинно-следствена връзка (вж. Раздел 5.1).

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 раздел 4.8).

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

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 tamoxifen 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 tamoxifen – 4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen (endoxifen) са съобщавани в литературата. Значението на това за клиничната практика е неизвестно.

4.6. 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 tamoxifen 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: 1000 от развитие на светлоклетъчен карцином на влагалището или на шийката на матката. Само малък брой бременни жени са били изложени на действието на tamoxifen. 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 tamoxifen.

Жените трябва да се съветват да не забременяват докато употребяват Нолвадекс 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 два месеца след прекратяване на лечението.

Кърмене: Не е известно дали Нолвадекс се екскретира в кърмата и поради това не се препоръчва употребата на препарата 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 препарата за майката.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни, че Нолвадекс води до нарушение на тези дейности.

4.8. Нежелани реакции



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-общи 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 изолирани случаи на еритема мултиформе, синдрома на Стивънс-Джонсън, булозен пемфигус и редки реакции на свръхчувствителност включващи ангиоедем.

Малък брой пациентки с костни метастази развиват хиперкалциемия при започване на лечението.

При пациентки, употребяващи Нолвадекс за лечение на карцином на гърдата, е наблюдавано намаление на броя на тромбоцитите, обикновено до 80 000 - 90 000 на mm^3 , а понякога и повече.

При пациентки, лекувани с Нолвадекс, се описват някои нарушения на зрението, включително редки съобщения за промени в корнеята, катаракти и ретинопатия. Има съобщения за повишена честота на катаракта във връзка с прилагането на Нолвадекс.

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

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

Понякога се наблюдават кистозни овариални образувания при жени в предменопауза, получаващи Нолвадекс.

Повишена честота на рак на ендометриума и маточен сарком (предимно смесени злокачествени Мюлерови тумори) е била свързана с лечението с Нолвадекс.

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.



Има данни за повишена честота на исхемични мозъчно-съдови и тромбоемболични събития, включително тромбоза на дълбоките вени и белодробен емболизъм по време на лечение с Нолвадекс (виж Раздел 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 при пациентки, получаващи Нолвадекс.

Много рядко има съобщения за случаи на интерстициален пневмонит.

Приложението на Нолвадекс се свързва с промени в чернодробните ензими и рядко с редица по-тежки чернодробни нарушения, включително мастна дегенерация, холестаза и хепатит.

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

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 в литературата, че Nolvadex приет над обичайната доза е възможно да доведе до увеличаване 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

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 tamoxifen действа предимно като антиестроген като предотвратява свързването на естрогена с естрогеновите рецептори. В клинични условия е намерено, че приложението на tamoxifen 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 tamoxifen поддържа минералната плътност на костите при жени в постменопауза.

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 tamoxifen 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 tamoxifen, не е била установена причинно-следствена връзка (вж. Раздел 4.4). Няма дългосрочни данни за безопасност при деца. В частност, дългосрочните ефекти на tamoxifen върху растежа, пубертетния период и общото развитие не са били проучвани.

5.2. Фармакокинетични свойства

След орално приложение Нолвадекс се резорбира бързо, като максималните серумни концентрации се достигат след 4-7 часа. Равновесните концентрации (около 300 нг/мл) се достигат след четири седмично лечение с 40 мг дневно. Лекарството се свързва във висока степен със серумния албумин (> 99%). 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. Екскрецията се извършва предимно с фекалиите и елиминационен полу-живот, изчислен за самия препарат, е приблизително седем дни, докато този на N-дезметилтамоксифена, 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 tamoxifen 20 mg веднъж дневно в продължение на 12 месеца, се открива възрастово-зависимо понижаване 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

Tamoxifen не е бил мутагенен при редица тестове за мутагенност in vitro и in vivo. Tamoxifene 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 tamoxifen. Клиничното значение на тези находки не е известно.



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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Кроскармелоза натрий USNF
Желатин ВР
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 предпазни мерки при съхранение

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

6.5. Данни за опаковката

Алуминиеви блистери по 10 таблетки и вторична опаковка, съдържаща 30 или 50 таблетки. Опаковките от 50 таблетки се транспортират по 5 броя увити в целофан (250 таблетки).

6.6. Указания за употреба / работа с препарата

Да се употребява според указанията на предписващия лекар.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca UK Limited,
600 Capability Green,
Luton, LU1 3LU,
Великобритания



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000509

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

2000-08-15/2006-03-14

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

2007-08-01

