

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nolvadex
Nolvadex D

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Nolvadex obsahuje tamoxifeni dihydrogenocitras 15,2 mg, který odpovídá 10 mg tamoxifenu.
Nolvadex D obsahuje tamoxifeni dihydrogenocitras 30,4 mg, který odpovídá 20 mg tamoxifenu.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku:

Nolvadex: Bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní, filmem potahované tablety, na jedné straně vyryto "NOLVADEX" a "10".

Nolvadex D: Bílé až téměř bílé, oktagonální, bikonvexní, filmem potahované tablety, na jedné straně vyryto "NOLVADEX" a "D".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba karcinomu prsu.
Léčba anovulační infertility.

4.2 Dávkování a způsob podání

Karcinom prsu: Dospělí (včetně starších osob): Dávkování je 20 až 40 mg denně, dávku je možno rozdělit a podat dvakrát denně, nebo ji podat najednou. V časném stádiu onemocnění se doporučuje podávání přípravku po dobu nejméně 5 let. Optimální délka léčby nebyla zatím stanovena.

Anovulační infertilita: Před započítím léčby musí být vyloučena možnost těhotenství. U žen, které pravidelně menstrují, avšak mají anovulační cyklus, je počáteční dávka 20 mg denně druhý, třetí, čtvrtý a pátý den menstruačního cyklu. Jestliže tato počáteční léčba nebyla úspěšná (není zvýšená bazální teplota v druhé části cyklu, nedostačující preovulační cervikální mucus), je možné v léčbě pokračovat v dalších menstruačních cyklech, se zvýšenými dávkami 40 mg denně, až 80 mg denně.

U žen, které nemají pravidelnou menstruaci, se může začít s léčbou kdykoliv. Jestliže se neobjeví žádné známky ovulace, další léčba může začít po 45 dnech se zvýšenými dávkami tak, jak je popsáno výše. Jestliže pacientka dostane menstruaci, další léčba začíná druhého dne menstruačního cyklu.

4.3 Kontraindikace

Nolvadex je kontraindikován u pacientů s přecitlivělostí k účinné látce nebo k jakékoli pomocné látce přípravku. Nolvadex se nesmí podávat dětem. Nolvadex se nesmí podávat během těhotenství a při kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U premenopauzálních žen, které užívají přípravek Nolvadex při léčbě karcinomu prsu, může dojít k potlačení menstruace.

V souvislosti s léčbou přípravkem Nolvadex byl hlášen zvýšený výskyt karcinomu endometria a děložního sarkomu (většinou maligní smíšený Müllerův nádor). Mechanismus jeho vzniku není znám, může však souviset s estrogenními účinky přípravku. Každá pacientka, která užívá nebo

dříve užívala přípravek Nolvadex a u které se objeví abnormální gynekologické příznaky, zejména vaginální krvácení, musí být neprodleně vyšetřena.

Během klinických studií zaměřených na léčbu karcinomu prsu tamoxifenem byl hlášen výskyt určitého počtu duplicitních nádorů v jiných lokalizacích než v endometriu a protilehlém prsu. Příčinná souvislost nebyla prokázána a klinický význam těchto pozorování je nejasný.

Jsou nutné pravidelné kontroly hladiny kalcia v krvi, počtu trombocytů, bílých krvinek a jaterních funkcí. Při těžké trombocytopenii nebo leukopenii a při těžké hyperkalcemii by měl být Nolvadex podáván pouze po pečlivém zvážení poměru rizika a přínosu.

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, Lappovým deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Během léčby přípravkem Nolvadex by se neměly užívat žádné hormonální přípravky, zejména žádné přípravky obsahující estrogeny (perorální kontraceptiva).

Podává-li se přípravek Nolvadex současně s antikoagulancii kumarinového typu, může dojít k výraznému zvýšení antikoagulačního účinku. Pacientky, u kterých se s takovou léčebnou kombinací začne, je nutné pečlivě sledovat.

Podává-li se přípravek Nolvadex současně s cytotoxickými látkami, zvyšuje se riziko tromboembolických komplikací.

Hlavní známá cesta odbourávání tamoxifenu u lidí je demetylace, katalyzovaná enzymy CYP3A4. V literatuře je popsáno, že rifampicin indukuje aktivitu CYP3A4, a tím působí snížení hladiny tamoxifenu v plasmě. Není známo, zda je toto pozorování závažné z hlediska klinické praxe.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství: Nolvadex a Nolvadex D se nesmí podávat v těhotenství. U žen, které užívaly Nolvadex, bylo hlášeno několik případů spontánních potratů, vrozených vad a úmrtí plodu. Příčinná souvislost s užíváním přípravku Nolvadex však nebyla prokázána.

Reprodukční toxikologické studie u potkanů, králíků a opic neprokázaly teratogenní potenciál tamoxifenu.

Na hlodavčím modelu vývoje fetálního reprodukčního traktu působil tamoxifen změny, které byly podobné vlivu estradiolu, ethynylestradiolu, clomifenu a diethylstilbestrolu (DES). Ačkoliv klinický význam těchto změn není známý, některé z nich, zvláště vaginální adenóza, jsou podobné změnám, které byly pozorovány u mladých žen, které byly vystaveny vlivu DES prenatálně (in utero) a měly riziko 1:1000 rozvoje klarocelulárního karcinomu pochvy nebo děložního hrdla. Existuje pouze malý počet těhotných žen, které užívaly tamoxifen. Vaginální adenóza nebo klarocelulární karcinom pochvy nebo děložního hrdla nebyl později pozorován u mladých žen, které byly vystaveny tamoxifenu prenatálně (in utero).

Během užívání přípravku Nolvadex a ještě dva měsíce po ukončení léčby nesmí ženy otěhotnět, a proto by měly používat spolehlivou nehormonální antikoncepci. Ženy před menopauzou musí být před zahájením léčby pečlivě vyšetřeny, aby se vyloučilo těhotenství. Ženy by měly být informovány o potencionálním riziku, které hrozí plodu, pokud otěhotní během užívání přípravku Nolvadex nebo v průběhu dvou měsíců po skončení léčby.

Kojení: Protože není známo, zda se tamoxifen vylučuje do lidského mateřského mléka, Nolvadex (Nolvadex D) se nesmí podávat při kojení. Při rozhodování o tom, zda přerušit kojení nebo léčbu přípravkem Nolvadex, je nutno zvážit nezbytnost jeho podávání pro matku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nolvadex nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky lze rozdělit do dvou skupin, na vlastní farmakologické účinky vyplývající z hormonální aktivity léčivého přípravku: návaly horka, vaginální krvácení, poševní výtok, pruritus vulvy, tumor flare (zhoršení ve smyslu subjektivních příznaků), a na účinky všeobecného charakteru: gastrointestinální obtíže, bolesti hlavy, závratě, a zřídka také retence tekutin a alopecie.

Při výskytu závažných nežádoucích účinků se doporučuje snížit dávku (v rámci doporučovaného rozmezí), aniž by však současně došlo ke ztrátě kontroly nad vlastním onemocněním.

Byl hlášen výskyt kožních vyrážek (včetně ojedinělých případů multiformního erytému), Stevensova-Johnsonova syndromu a bulózního pemfigoidu) a vzácně se vyskytly případy přecitlivělosti včetně angioedému.

U malého počtu pacientek s kostními metastázami došlo na začátku terapie k rozvoji hyperkalcemie.

U pacientek užívajících Nolvadex při léčbě karcinomu prsu byl popsán pokles počtu trombocytů, obvykle na hodnoty 80 000 – 90 000/mm³, zřídka nižší.

U velkého počtu pacientek byly při podávání přípravku Nolvadex popsány některé poruchy zraku, včetně málo častého výskytu změn na rohovce a retinopatií. Byl hlášen zvýšený výskyt katarakt ve spojitosti s podáváním přípravku Nolvadex.

U některých pacientek, které užívaly tamoxifen, se vyskytla přední ischemická optická neuropatie a neuritida optiku. U malého počtu případů došlo ke ztrátě zraku.

Byl rovněž hlášen výskyt děložních nádorů podobných fibromu, endometriózy a dalších a endometriálních změn včetně hyperplazií a polypů.

U premenopauzálních žen užívajících Nolvadex byly rovněž pozorovány ovariální cysty.

V souvislosti s podáváním přípravku byla pozorována leukopenie, někdy společně s anemií a/nebo trombocytopenií. Vzácně byla hlášena neutropenie, někdy může být závažná.

Bylo prokázáno, že během léčby přípravkem Nolvadex se zvyšuje výskyt tromboembolických příhod, včetně trombózy hlubokých žil a plicní embolie. Podává-li se Nolvadex spolu s cytotoxickými látkami, riziko výskytu tromboembolických příhod se zvyšuje.

Velmi vzácně se vyskytly případy intersticiální pneumonitidy.

Podávání přípravku Nolvadex bylo spojeno se vzestupem hladin jaterních enzymů a ve vzácných případech s výskytem závažných jaterních abnormalit: steatóza, cholestáza, hepatitida.

V souvislosti s podáváním přípravku Nolvadex byly ve vzácných případech nalezeny zvýšené hladiny sérových triglyceridů, někdy spolu s pankreatitidou.

V souvislosti s léčbou přípravkem Nolvadex byl hlášen zvýšený výskyt karcinomu endometria a děložního sarkomu (většinou maligní smíšený Müllerův nádor).

4.9 Předávkování

Teoreticky lze předpokládat, že předávkování by mělo způsobit zvýraznění výše popsaných antiestrogenních účinků. Pozorování u zvířat ukazují, že extrémní předávkování (100-200krát více než je doporučená denní dávka) může mít estrogenní účinky.

V literatuře byly uvedeny případy, že dávka přípravku Nolvadex, převyšující několikanásobně standardní dávku, může způsobit prodloužení QT intervalu na EKG.

Při předávkování není známo žádné specifické antidotum a léčba musí být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, antiestrogeny

ATC skupina: L02BA01

Nolvadex (tamoxifen) je nesteroidní látka na bázi trifenylethylenu, který v různých tkáních vykazuje široké spektrum antiestrogenních účinků a má rovněž estrogenu podobné vlastnosti. U pacientek s karcinomem prsu působí tamoxifen v tkáni nádoru především jako antiestrogen tím, že zabraňuje vazbě endogenního estrogenu na estrogenní receptor. U pacientek s estrogen receptor-pozitivními nebo neznámými nádory prsu adjuvantní tamoxifen významně snižoval návratnost choroby a zlepšoval desetileté přežívání, přičemž významně větší pozitivní účinek byl pozorován po pětileté léčbě, než po léčbě trvající jeden nebo dva roky. Tyto účinky byly nezávislé na věku, menopauzálním stavu, dávce tamoxifenu a přídavné chemoterapii. Klinické studie však také ukázaly určitý pozitivní účinek i u nádorů s negativními estrogenními receptory, u pacientek s časným a pokročilým onemocněním, což by mohlo svědčit o jiném mechanismu účinku. Z klinické praxe je známo, že tamoxifen vede v krvi ke snížení hladiny celkového cholesterolu a LD lipoproteinů u žen po menopauze o 10 – 20 %. Navíc bylo zjištěno, že tamoxifen podporuje u postmenopauzálních žen uchování denzity minerálů v kostech.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nolvadex (tamoxifen) se po požití rychle vstřebává a maximální sérové koncentrace dosahuje během 4 – 7 hodin. Ustálené koncentrace (okolo 300 ng/ml) se dosáhne po čtyřtýdenní léčbě dávkou 40 mg denně. Tamoxifen je ve vysoké míře vázán na sérový albumin (z více než 99 %). Je metabolizován hydroxylací, demetylací a konjugací, přičemž vzniká několik metabolitů, které mají stejný farmakologický profil jako výchozí látka, a tak se podílejí na léčebném efektu. Je vylučován převážně stolicí s poločasem eliminace přibližně 7 dnů pro výchozí látku a 14 dnů pro hlavní metabolit N-demethyltamoxifen.

5.3 Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V genetických toxikologických testech *in-vitro* a *in-vivo* nebyl tamoxifen mutagenní. V některých *in-vitro* testech a *in-vivo* testech na genotoxicitu u hlodavců byl tamoxifen genotoxický. V dlouhodobých studiích byl hlášen výskyt nádorů gonád u myši a nádorů jater u potkanů, kteří dostávali tamoxifen. Klinický význam těchto nálezů nebyl stanoven.

Tamoxifen je látka, se kterou byly získány rozsáhlé klinické zkušenosti. Příslušné informace lze najít v ostatních bodech tohoto SPC (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy, kukuřičný škrob, želatina, sodná sůl kroskarmelózy, magnesium-stearát, hypromelóza, makrogol 300, oxid titaničitý.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu, aby byl léčivý přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistr (nylon-Al-PVC bezbarvý /Al), krabička.

Velikost balení: Nolvadex, Nolvadex D – 30 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku Žádné zvláštní požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca UK Limited, Macclesfield, Cheshire, Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Nolvadex: 44/422/00-C

Nolvadex D: 44/421/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

31.7.2000 / 17.5.2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

4.7.2007