

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nolvadex D, 20 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Nolvadex D sisaldab 30,4 mg tamoksifeentsitraati, mis vastab 20 mg tamoksifeenile.
INN.Tamoxifenum

Abiained vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rinnanäärme kartsinoomi ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud (sh eakad patsiendid):

Tamoksifeeni soovituslik ööpäevane annus on üldjuhul 20...40 mg, manustatuna ühekordse annusena või jagatuna kaheks manustamiskorraks. Haiguse varajases staadiumis on soovitatav, et ravimit kasutataks mitte vähem kui 5 aastat. Optimaalne ravi kestus ei ole määratletud.

Lapsed

Nolvadexi ei soovitata manustada lastele, kuna ravimi ohutus ja efektiivsus selles vanusegrupis ei ole tuvastatud.

4.3 Vastunäidustused

Nolvadexi ei tohi kasutada raseduse ajal. Enne rinnanäärme vähi ravi alustamist tuleb rasedus välistada (vt lõik 4.6.).

Nolvadexi ei tohi manustada ülitundlikkuse korral tamoksifeeni või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

4.4 Eriolused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Osadel premenopausaalsetel naistel, kes saavad rinnavähi raviks Nolvadexi, on menstruaatsioon pärsitud.

Nolvadexi kasutamisel on täheldatud endomeetriumi muutuste, sh hüperplaasia, polüüpide, vähi ja emaka sarkoomi (enamasti kartsinosarkoomi) esinemissageduse tõusu. Nende muutuste tekkemehhanism ei ole lõplikult selge, kuid see võib olla seotud Nolvadexi östrogeensete omadustega. Kui samaaegselt või varem Nolvadexi kasutanud patsientidel tekkivad häired suguelundite talitluses,

eriti vaginaalne verejooks, või kellel kaasnevad menstruatsioonihäiretega tupevoolus, valud või survetunne vaagnapiirkonnas, tuleb neil koheselt läbi viia täiendavad uuringud.

Kliinilistes uuringutes on rinnavähki põdevatel naistel tamoksifeeniga läbiviidud ravi järgselt täheldatud uute primaarsete kasvajate esinemissageduse suurenemist muudes elundites kui endomeetriumis ja teises rinnanäärmes. Preparaadi ja kasvajate tekke vahel ei ole seni põhjuslikku seost leitud ning nende tulemuste kliiniline tähtsus on ebaselge.

Nolvadex võib suurendada koelapi mikrovaskulaarse tüsistuse riski rinna mikrokirurgilise hilistaastuse ajal.

Tõsise trombotsütopeenia, leukotsütopeenia või hüperkaltseemia esinemisel on vajalik individuaalne riski ja kasu suhte hindamine ning põhjalik meditsiiniline järelevalve.

Regulaarselt tuleb kontrollida verepilti, sh trombotsüüte, maksafunktsiooni ja seerumi kaltsiumisisaldust.

Venoosne trombemboolia (VTE):

Tervetel tamoksifeeni saavatel naistel on 2-3 korda suurenenud risk VTE tekkeks.

Patsientidel, kellel on suurenenud risk trombooside tekkeks, tuleb tamoksifeeni kasutada ettevaatusega; näidustatud võib olla samaaegne profülaktiline antikoagulantravi (vt lõik 4.5).

VTE risk on suurenenud tõsise ülekaalu, tõusnud vanuse ja samaaegse keemiaravi korral (vt. lõik 4.5).

Pikaajaline profülaktiline antikoagulantravi võib olla näidustatud rinnanäärmevähi patsientidel, kellel esinevad riskitegurid VTE tekkeks.

Kirurgia ja liikumispiirang: tamoksifeenravi tuleb katkestada ainult sel juhul, kui tamoksifeenist indutseeritud tromboosi risk on selgelt tõsisem ravi katkestamisega seotud riskidest. Kõiki patsiente peab varustama sobivate tromboosivastaste vahenditega.

Patsiente tuleb juhendada otsima kiiret meditsiinilist abi, kui nad tunnetavad VTE sümptomeid; sellistel juhtudel tuleb tamoksifeenravi katkestada ning alustada sobiva tromboosivastase raviga.

Kõikidel selles lõigus toodud juhtudel tuleb tamoksifeenravi saavate patsientide riske ja ravist saadavat kasu hoolikalt kaaluda.

Ilma kontrollrühmata läbi viidud kliinilises uuringus, milles osales 28 McCune'i-Albrighti sündroomiga tütarlast vanuses 2-10 aastat, manustati 12 kuu jooksul 20 mg tamoksifeeni üks kord päevas. Keskmise emaka maht suurenes 6-kuulise ravi perioodi jooksul ning kahekordistus üheaastase uuringu lõpuks. See tulemus on koosõlas tamoksifeeni farmakodünaamiliste omadustega, kuid põhjuslikku seost tamoksifeeniga ei ole määratud (vt lõik 5.1).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nolvadexi kasutamisel koos kumariin tüüpi antikoagulantidega võib täheldada olulist hüübimisvastase toime tõusu. Nende ravimite samaaegsel kasutamisel on vaja haiget hoolikalt jälgida.

Nolvadexi kasutamisel samaaegselt tsütotoksiliste ainetega suureneb trombembooliate tekkeoht (vt lõik 4.8).

Tamoksifeeni kasutamine koos aromataasi inhibiitoriga toetava ravina ei ole tamoksifeeni monoraviga võrreldes parema efektiivsusega.

Kuna Nolvadex metaboliseerub tsütokroom P450 3A4 vahendusel, peab olema ettevaatlik selle manustamisel samaaegselt ravimitega, mis indutseerivad ensüümi (nt rifampitsiin) ja võivad seetõttu vähendada tamoksifeeni plasmakontsentratsiooni. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada.

Kirjanduses on andmeid farmakokineetilise koostoime kohta CYP2D6 inhibiitoritega (nt paroksetiin, fluoksetiin, kinidiin, tsinakaltseet või bupropioon), mille tulemusel väheneb tamoksifeeni aktiivse

metaboliidi, 4-hüdroksü-N-desmetüültamoksifeeni (endoksifeen) tase plasmas. Tamoksifeeni toime vähenemisest on teatatud samaaegsel manustamisel mõnede SSRI tüüpi antidepressantidega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Raseduse ajal ei tohi Nolvadexi manustada. Nolvadexi kasutamisega seoses on esinenud iseeneslikke aborte, sünnidefekte ja loote surma, kuigi põhjuslikku seost ravimi kasutamisega ei ole tuvastatud.

Reproduktiiv-toksikoloogiliste uuringute käigus rottidel, jänestel ja ahvidel ei ole täheldatud ravimi teratogeenset toimet.

Näriliste reproduktiivsüsteemi arengu uuringutel loodetel ilmsid tamoksifeeni kasutamise järgselt östradioli, etinüülöstradioli, klomifeeni ja dietüülstilböstrooli (DES) poolt esilekutsututega sarnased muutused. Kuigi nende muutuste kliiniline tähendus ei ole teada, on mõned neist, eriti vaginaalne adenomatoos, sarnased muutustele noortel naistel, kes olid *in utero* eksponeeritud DES'ile ning kellel tõenäosus haigestuda tupe või emakakaela selgerakulisse vähki on 1:1000. Tamoksifeeni on manustatud vaid vähestele rasedatele naistele. Seni puuduvad andmed *in utero* tamoksifeenile eksponeeritud noortel naistel vaginaalse adenomatoosi või tupe või emakakaela selgerakulise vähi tekkesageduse kohta.

Naistele tuleb soovitada Nolvadexi kasutamise ajal hoiduda rasestumisest ja kasutada barjääri- või teisi mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid.

Premenopausis patsiente tuleb võimaliku raseduse välistamiseks enne ravi hoolikalt uurida. Naisi peab teavitama võimalikest ohtudest lootele rasestumisel Nolvadexi kasutamise ajal või kaks kuud pärast ravi lõpetamist.

Imetamine

Nolvadexi eritumise kohta rinnapiima puuduvad andmed, mistõttu ei soovitata ravimit imetamise ajal kasutada. Sõltuvalt ravimi kasutamise tähtsusest emale tuleb teha otsus ravi jätkamise või imetamise lõpetamise kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Nolvadex ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Nolvadexi kasutamisel on täheldatud väsimust, seetõttu on väsimuse tekkimisel soovitatav ettevaatus autojuhtimisel ja masinatega töötamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed võib jagada ravimi farmakoloogilisest toimest tulenevateks (nt kuumahood, vaginaalne verejooks, tupevoolus, *pruritus vulvae* ja hõõgumistunne kasvaja piirkonnas) ning üldisemateks kõrvaltoimeteks (nt seedetraktihäired, peavalu, pearinglus ning harva vedelikupeetus ja juuste väljalangemine).

Väga tugevaid kõrvaltoimeid võib olla võimalik annuse vähendamisega (mitte alla 20 mg päevas) leevendada ilma, et ravitoime väheneks. Kui sellega ei saavutata eesmärki, siis võib vajalikuks osutuda ravi lõpetamine.

Nolvadexi kasutamise ajal on täheldatud nahalöövete (sh harvadel juhtudel multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom, kutaanne vaskuliit ja bulloosne pemfigoid) ning sageli ülitundlikkusreaktsioonide (sh angioödeem) teket.

Aeg-ajalt on luumetastaasidega haigetel ravi alguses välja kujunenud hüperkaltseemia.

Rinnavähi raviks tamoksifeeni kasutataval haigetel on kirjeldatud trombotsüütide hulga vähenemist - tavaliselt väärtusteni 80 000...90 000/mm³, harvem sellest madalamale.

Nolvadexi kasutataval haigetel on kirjeldatud nägemishäireid, sh harva tekkivaid sarvkesta muutusi ja sageli tekkivat retinopaatiat. Nolvadexi manustamisega seoses on sageli teatatud katarakti esinemisest.

Tamoksifeeniga ravi saavatel patsientidel on täheldatud optilise neuropaatia ja optilise neuriidi teket ning üksikutel juhtudel on patsient kaotanud nägemisvõime.

Nolvadexi kasutataval haigetel on sageli kirjeldatud tundlikkushäireid (k.a. paresteesiad ja maitsehäired).

Nolvadexi kasutamisega on seostatud emaka fibroidide, endometrioosi ja teiste endomeetriumi muutuste, sh hüperplaasia ja polüüpide teket.

Premenopausi-ealistel naistel on üksikutel juhtudel Nolvadexi kasutamise ajal kirjeldatud munasarjade turset.

Nolvadexi manustamise järgselt on täheldatud leukopeeniat, millega võib harva kaasneda aneemia ja/või trombotsütopeenia. Üksikutel juhtudel on täheldatud neutropeeniat, mis võib harva olla raskekujuline; harvadel juhtudel on teatatud agranulotsütoosist.

On tõendeid, et Nolvadexi kasutamisega kaasnevad sageli isheemilised ajuveresoonekonna tüsistused ja trombemboolilised tüsistused, sh süvaveeni tromboos, mikrovaskulaarne tromboos ja kopsuemboolia. Trombembooliliste tüsistuste tekkeoht on suurem Nolvadexi kombineerimisel tsütotoksiliste ravimitega.

Ravimit Nolvadex saavatel patsientidel on sagedaseks kõrvaltoimeks jalakrambid ja lihasvalu.

Aeg-ajalt on esinenud interstitsiaalset pneumoniiti.

Nolvadexi on seostatud maksaensüümide aktiivsuse muutusega seerumis ning raskemate maksakahjustustega, mis mõnedel juhtudel on olnud fataalsed, sh maksa rasvdüstroofia, kolestaas ja hepatiit, maksapuudulikkus, tsirroos ja hepatotsellulaarne kahjustus (kaasaarvatud maksanekroos).

Sageli võib esineda seerumi triglütseriidide sisalduse tõusu (mõningatel juhtudel koos pankreatiidiga), mida seostatakse Nolvadexi kasutamisega.

Nolvadexi kasutataval naistel on harva esinenud tsüstilist munasarjade turset. Nolvadexi kasutataval naistel on harva esinenud tupepolüüpe.

Nolvadexi kasutamisega seoses on aeg-ajalt kirjeldatud endomeetriumi vähi ja harva emaka sarkoomi (enamasti kartsinosarkoomi) esinemissageduse suurenemist.

Nolvadexi saavatel patsientidel on väga harva kirjeldatud erütematoosluupuse nahavormi.

Nolvadexi saavatel patsientidel on väga harva kirjeldatud nahahilisporfüüriat.

Nolvadexi saavatel patsientidel on väga sagedaseks kõrvaltoimeks väsimus.

Järgnevalt on esitatud Nolvadexiga seotud kõrvaltoimete tabel. Selles lõigus toodud kõrvaltoimed on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100, \leq 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000, \leq 1/100$); harv ($\geq 1/10000, \leq 1/1000$) ja väga harv ($\leq 1/10000$).

Kui teisiti määratlemata, siis toodud kõrvaltoimete lahterdamine sageduse järgi põhineb laiaulatusliku III faasi kliinilise uuringu analüüsil (5 aastat ravi saanud 9366 postmenopausis naist opereeritava rinnanäärme vähiga); sageduse määramist ei mõjutanud kõrvaltoimete sagedus võrdlusrühmas ega uurija arvamus selle kohta, kas kõrvaltoime oli seotud uuritava ravimiga.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Sage	Trombotsütopeenia Leukopeenia
	Harv	Neutropeenia ^a Agranulotsütoos ^a
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Väga sage	Vedelikupeetus
	Sage	Hüperkalteemia (luumetastaasidega patsientidel)
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Harv	Optiline neuriit
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Väga sage	Kuumahood
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Aeg-ajalt	Intertitsiaalne pneumoniit
<i>Seedetrakti häired</i>	Väga sage	Iiveldus
	Sage	Pankreatiit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Sage	Maksatsirroos
	Harv	Maksapõletik Kolestaas ^a Maksapuudulikkus ^a Hepatotsellulaarne kahjustus ^a Maksanekroos ^a
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Väga sage	Lööve
	Harv	Angioödem Stevens-Johnsoni sündroom ^a Kutaanne vaskuliit ^a Bulloosne pemfigoid ^a Multiformne erüteem ^a
	Väga harv	Kutaanne erütematoosluupus ^b
<i>Silma kahjustused</i>	Sage	Nägemishäired
	Harv	Sarvkesta muutused Optiline neuropaatia ^a
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Väga sage	Veritsus tupest Tupevoolus
	Harv	Endometrioos ^a Tsüstiline munasarjade turse ^a
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja</i>	Sage	Endomeetriumi vähk
	Harv	Emaka sarkoom (tavaliselt pahaloomulised segatüüpi Mülleri tuumorid) ^a Tupepolüübid ^a Hõõgumistunne kasvaja piirkonnas ^a
<i>Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired</i>	Väga harv	Nahahilisporfüüria ^b
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Väga sage	Väsimus

^a Kõrvaltoimest ei teatatud ülalnimetatud uuringu tamoksifeeni rühmas (n=3094), kuid sellest on teatatud teiste uuringute ajal. Sageduse arvutamisel on kasutatud 95% usaldusvahemiku ülemist piiri

punkthinnanguna (põhineb suhtel $3/x$, milles x on valimi suurus ehk 3094). See on arvatud kui $3/3094$, mistõttu langeb sageduskategooriasse 'Harv'.

^b Kõrvaltoimet ei ole kirjeldatud teistes suuremates uuringutes. Sageduse arvutamisel on kasutatud 95% usaldusvahemiku ülemist piiri punkthinnanguna (põhineb suhtel $3/x$, milles x on summaarne populatsioon (13357 patsienti) suuremates kliinilistes uuringutes). Tehe on $3/13357$, mille vastus langeb kategooriasse 'Väga harv'.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teoreetiliselt võib üleannustamine põhjustada eelpooltoodud farmakoloogiliste kõrvalnähtude tekke ja/või tugevnemise. Loomkatsed näitavad, et ekstreemsel üleannustamisel (100...200-kordne päevane annus) ilmneb östrogeenne toime.

Kirjanduses on kirjeldatud juhtumeid, kus Nolvadexi korduval manustamisel soovitatavates annustes on patsiendil täheldatud elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemist.

Nolvadexil puuduvad spetsiifilised antidoodid ning üleannustamise ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antiöstrogeenid, ATC-kood: L02BA01

Nolvadex (tamoksifeen) on mittesteroidne trifenüületüleeni põhinev ravim, mis avaldab sõltuvalt koe tüübist kas antagonistlikku või agonistlikku toimet östrogeeni retseptoritele. Rinnavähi haigetel toimib tamoksifeen kasvaja tasandil antiöstrogeenina, takistades östrogeeni seondumist retseptoriga. Postmenopausis naistel langetab tamoksifeen üldkolesterooli ja LDL lipoproteiinide kontsentratsiooni veres 10...20%. Tamoksifeenil puudub ebasoodne toime luukoe tihedusele.

Ilma kontrollrühmata läbi viidud kliinilises uuringus, milles osales heterogeenne rühm 28 McCune'i-Albrighti sündroomiga tütarlapsena vanuses 2-10 aastat, manustati 12 kuu jooksul 20 mg tamoksifeeni üks kord päevas. 62%-l (13 haiget 21-st) uuringueelsel ajal tupeveritsusest teatanud patsientidest ei ilmnenud tupeveritsust 6 kuu jooksul ning 33%-l (7 haiget 21-st) kogu uuringu jooksul. Keskmise emaka maht suurenes 6-kuulise ravi perioodi jooksul ning kahekordistus üheaastase uuringu lõpuks. See tulemus on kooskõlas tamoksifeeni farmakodünaamiliste omadustega, kuid põhjuslikku seost tamoksifeeniga ei ole määratud (vt lõik 4.4). Laste osas pikaajalised ohutusosalased uuringud puuduvad. Tamoksifeeni toimet kasvule, puberteedile ning üldisele keha arengule ei ole uuritud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suu kaudu manustamisel imendub tamoksifeen kiiresti ning maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabub 4...7 tunniga. Püsiv plasmakontsentratsioon (ca 300 ng/ml) saabub neljanädalase 40 mg päevase annusega ravi järel. Ravim seondub tugevalt seerumi albumiinidega (üle 99%). Tamoksifeen metaboliseerub hüdroksüleerumise, demetüleerumise ja konjugatsiooni teel. Selle tagajärjel tekivad mitmed metaboliidid, mis algse toimeainega sarnaste farmakoloogiliste omaduste tõttu suurendavad ravitoimet. Ravim eritub peamiselt väljaheitega ning ravimi poolväärtusaeg on ligikaudu 7 päeva. Tamoksifeeni peamise metaboliidi N-desmetüültamoksifeeni poolväärtusaeg on 14 päeva.

Kliinilises uuringus, milles osales 28 McCune'i-Albrighti sündroomiga tütarlast vanuses 2-10 aastat, kellele manustati 12 kuu jooksul 20 mg tamoksifeeni üks kord päevas, toimus kliirensi vanusest tingitud vähenemine ning ekspositsiooni suurenemine (kõvera aluse pindala (*AUC*) tõus) võrreldes täiskasvanud patsientidega, kusjuures noorimatel patsientidel suurenes ekspositsioon kuni 50%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Arvukates *in vitro* ja *in vivo* katsetes ei ole tamoksifeenil ilmnenud mutageenset toimet. Tamoksifeen osutus genotoksiliseks mõnedes *in vitro* katsetes ja *in vivo* katsetes närilistega. Tamoksifeeni pikaajalisel manustamisel on hiirtel täheldatud gonaadide kasvajate ning rottidel maksakasvajate teket. Nende leidude kliiniline tähtsus on praeguseks selgitamata.

Tamoksifeeni senise pikaajalise kasutamise tulemusena on omandatud laialdane kliiniline kogemus.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kroskarmelloosnaatrium
Želatiin
Laktoos
Makrogool
Magneesiumstearaat
Maisitärklis
Hüdroksüpropüülmetüülselluloos
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend, mis sisaldab 30 tabletti.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca UK Ltd.
2 Kingdom Street,
London,

W2 6BD,
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

062194

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

14.06.1999/27.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2014