

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nolvadex 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Nolvadex D 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Nolvadex 10 mg περιέχει κιτρική ταμοξιφαίνη, ισοδύναμη με 10 mg ταμοξιφαίνης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Nolvadex D 20 mg περιέχει κιτρική ταμοξιφαίνη, ισοδύναμη με 20 mg ταμοξιφαίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο των 10 mg περιέχει 117 mg μονοϋδρικής λακτόζης και λιγότερο από 23 mg νατρίου.

Κάθε δισκίο των 20 mg περιέχει 234 mg μονοϋδρικής λακτόζης και λιγότερο από 23 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Τα δισκία Nolvadex 10 mg είναι λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα, που στη μία όψη αναγράφουν NOLVADEX 10.

Τα δισκία Nolvadex D 20 mg είναι λευκά, οκταγωνικά, αμφίκυρτα, που στη μία όψη αναγράφουν NOLVADEX 20.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Συμπληρωματική θεραπεία αρχικών σταδίων καρκίνου του μαστού. Ανακουφιστική θεραπεία μεταστατικού καρκίνου του μαστού στις γυναίκες. Αποτελεί φάρμακο εκλογής σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, όπου τα 2/3 των περιπτώσεων καρκίνου είναι θετικά σε οιστρογονικούς υποδοχείς. Το φάρμακο έχει, επίσης, δράση και στον καρκίνο του μαστού των ανδρών. Ευνοϊκή ανταπόκριση παρατηρείται σε ποσοστό 20-30% του συνόλου των γυναικών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, ενώ φθάνει το 60% σε γυναίκες με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς. Αντίθετα σε γυναίκες στις οποίες δεν ανιχνεύονται οιστρογονικοί υποδοχείς το ποσοστό ευνοϊκής ανταπόκρισης είναι κάτω του 10%. Καλύτερη γενικά ανταπόκριση εμφανίζουν οι μεταστάσεις των μαλακών μορίων και λεμφαδένων, ενώ λιγότερο καλή οι οστικές και ελάχιστα οι ηπατικές. Προηγούμενη ανταπόκριση σε ορμονοθεραπεία προδικάζει και ευνοϊκή ανταπόκριση στην ταμοξιφαίνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων)

Η ημερήσια δόση είναι 20-40 mg. Δοσολογίες άνω των 20 mg ημερησίως πρέπει να δίδονται σε δύο δόσεις (πρωί και βράδυ). Ως δόση συντήρησης χορηγούνται 20 mg ημερησίως. Στην πρώιμη νόσο, σύμφωνα με τα ισχύοντα συνιστάται διάρκεια θεραπείας, όχι μικρότερη από 5 χρόνια. Δεν έχει ακόμη καθοριστεί η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας με Nolvadex.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χρήση του Nolvadex δεν συνιστάται σε παιδιά, διότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό ή άλλο μη αλκοολούχο ρόφημα. Τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Όλες οι περιπτώσεις οξείας πορφυρίας.

Κύηση: Το Nolvadex δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε έγκυες γυναίκες που είχαν πάρει Nolvadex αναφέρθηκε μικρός αριθμός αποβολών, ανωμαλιών κατά τη γέννηση και εμβρυϊκών θανάτων, αν και δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική σχέση (βλ. επίσης παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η έμμηνος ρύση καταστέλλεται σε ένα ποσοστό προεμμηνοπαυσιακών γυναικών που λαμβάνουν Nolvadex για τη θεραπεία καρκίνου του μαστού.

Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σαρκωμάτων της μήτρας (κυρίως κακοήθεις μικτοί όγκοι Muller) και αλλοιώσεων του ενδομητρίου, περιλαμβανομένων υπερπλασίας, πολυπόδων και καρκίνου έχει αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία και τη διάρκεια θεραπείας με Nolvadex. Ο μηχανισμός είναι άγνωστος, αλλά μπορεί να συνδέεται με τις οιστρογονικές ιδιότητες του Nolvadex. Ασθενείς που λαμβάνουν ή έχουν λάβει παλαιότερα Nolvadex και παρουσιάζουν συμπτώματα από τα γεννητικά όργανα, ειδικά κολπική αιμορραγία, πρέπει να ελέγχονται ενδελεχώς.

Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στις οποίες χορηγήθηκε ταμοξιφαίνη παρατηρήθηκαν σε μερικές περιπτώσεις κυστικά ωθηκικά αδενώματα.

Σε κλινικές μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε ταμοξιφαίνη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, αναφέρθηκε ένας αριθμός δεύτερων πρωτοπαθών όγκων σε θέσεις εκτός του ενδομητρίου και του άλλου μαστού. Δεν έχει ωστόσο τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση και η κλινική σημασία αυτών των παρατηρήσεων παραμένει ασαφής. Ο μηχανισμός ανάπτυξης τους μπορεί να σχετίζεται με τις οιστρογονικές ιδιότητες του φαρμάκου.

Έχει αναφερθεί ότι μπορεί να μειώσει την οπτική οξύτητα και να προκαλέσει θόλωση του κερατοειδούς, καταρράκτη και αμφιβληστροειδοπάθεια.

Έχει διαπιστωθεί αυξημένος κίνδυνος για θρομβοεμβολικά επεισόδια και πνευμονική εμβολή, η οποία πιθανόν να επιτείνεται με την σύγχρονη χορήγηση κυτταροτοξικών φαρμάκων.

Έχουν περιγραφεί σπάνιες περιπτώσεις παροδικής θρομβοπενίας με αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο των 100.000 κ.κ.χ. και λευκοπενίας με αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων μικρότερο των 3.000 κ.κ.χ.

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές, σύμφωνα με τις οποίες η χορήγηση του Nolvadex σε θεραπευτικές δόσεις και πιο συχνά σε δόσεις πολλαπλάσιες της εγκεκριμένης μπορεί να συσχετιστεί με παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Έχει αναφερθεί υπερασβεστιαμία σε μερικούς ασθενείς με καρκίνο του μαστού με οστικές μεταστάσεις εντός μερικών εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με ταμοξιφαίνη. Εάν συμβεί υπερασβεστιαμία θα πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα και εάν η υπερασβεστιαμία είναι σοβαρή το φάρμακο πρέπει να διακοπεί.

Η θεραπεία με ταμοξιφαίνη έχει συσχετιστεί με αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων και σε σπάνιες περιπτώσεις σοβαρότερες διαταραχές του ήπατος περιλαμβανομένων της λιπώδους διήθησης του ήπατος, της χολόστασης, της ηπατίτιδας και της ηπατικής νέκρωσης. Λίγες από αυτές τις περιπτώσεις απέβησαν μοιραίες.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η συσχέτιση με τη θεραπεία με ταμοξιφαίνη είναι αβέβαιη.

Εργαστηριακές εξετάσεις: πρέπει παροδικά να διενεργούνται πλήρης αιματολογικός έλεγχος, έλεγχος ηπατικής λειτουργίας και λιπιδίων αίματος.

Σε μία μη ελεγχόμενη μελέτη σε 28 κορίτσια ηλικίας 2 έως 10 ετών με Σύνδρομο McCune Albright (MAS), που ελάμβαναν δόση 20 mg άπαξ ημερησίως για μέγιστη διάρκεια 12 μηνών, ο μέσος όγκος της μήτρας αυξήθηκε

μετά από θεραπεία 6 μηνών και διπλασιάστηκε στο τέλος της μελέτης διάρκειας ενός έτους. Ενώ αυτό το εύρημα είναι σύμφωνο με τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της ταμοξιφαίνης, αιτιολογική συσχέτιση δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε απώτερη μικροχειρουργική αποκατάσταση του μαστού, το Nolvadex μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μικροαγγειακών επιπλοκών κρημνού.

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs), συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, σε σχέση με τη θεραπεία με το Nolvadex. Κατά τη συνταγογράφηση, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις, το Nolvadex πρέπει να αποσύρεται αμέσως και να εξετάζεται το ενδεχόμενο μιας εναλλακτικής θεραπείας (ανάλογα με την περίπτωση). Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει σοβαρή αντίδραση όπως SJS ή TEN με τη χρήση του Nolvadex, δεν πρέπει να γίνει επανέναρξη της θεραπείας με το Nolvadex σε αυτόν τον ασθενή σε οποιαδήποτε στιγμή

Σε ασθενείς με κληρονομικό αγγειοοίδημα, η ταμοξιφαίνη μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει τα συμπτώματα του αγγειοοιδήματος

Τα δισκία Nolvadex περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Τα δισκία Nolvadex περιέχουν νάτριο (υπό μορφή νατρίουχου διασταυρούμενης καρμελλόζης). Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

- Όταν το Nolvadex χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κουμαρινικού τύπου αντιπηκτικά, μπορεί να προκαλέσει σημαντική αύξηση της αντιπηκτικής τους δράσης. Στις περιπτώσεις που απαιτείται η ταυτόχρονη χορήγηση, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση του ασθενή.
- Όταν το Nolvadex χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κυτταροτοξικούς παράγοντες, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).
- Η χρήση της ταμοξιφαίνης σε συνδυασμό με έναν αναστολέα της αρωματάσης ως επικουρική θεραπεία δεν έχει δείξει καλύτερη αποτελεσματικότητα συγκριτικά με τη χρήση της ταμοξιφαίνης σε μονοθεραπεία.
- Η γνωστή κύρια μεταβολική οδός για την ταμοξιφαίνη στον άνθρωπο είναι η απομεθυλίωση, που καταλύεται από τα ένζυμα CYP3A4. Έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία η φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με την ριφαμπικίνη, επαγωγέα του CYP3A4, που επιφέρει μείωση στα επίπεδα της ταμοξιφαίνης στο πλάσμα. Η σημασία του γεγονότος αυτού στην κλινική πρακτική δεν είναι γνωστή.
- Η φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με αναστολείς του CYP2D6, που επιφέρει μείωση στα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη της ταμοξιφαίνης, 4-υδροξυ-N-απομεθυλοταμοξιφαίνη (ενδοξιφαίνη) στο πλάσμα, έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Έχει αναφερθεί μειωμένη αποτελεσματικότητα της ταμοξιφαίνης μετά από ταυτόχρονη χρήση ορισμένων αντικαταθλιπτικών και ειδικότερα των εκλεκτικών αναστολέων της επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) (π.χ. παροξετίνη).
- Έχουν περιγραφεί κάποιες περιπτώσεις ουραιμικού-αιμολυτικού συνδρόμου σε ασθενείς που λάμβαναν μιτομυκίνη και ταμοξιφαίνη.
- Η ταμοξιφαίνη είναι ισχυρός αναστολέας του κυτοχρώματος P-450. Η επίδρασή της στο μεταβολισμό και στην αποβολή άλλων αντι-νεοπλασματικών φαρμάκων, όπως η κυκλοφωσφamide ή άλλων φαρμάκων που απαιτούν τη λειτουργία των οξειδασών για να μεταβολιστούν είναι άγνωστη.
- Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν αναφερθεί αύξηση της τιμής της T₄ του πλάσματος χωρίς όμως υπερθυρεοειδισμό, μεταβολές στον καρυστυπικό δείκτη κολπικών επιχρισμάτων και υπερλιπιδαιμία.
- Η ταμοξιφαίνη αυξάνει τις ντοπαμινεργικές δράσεις της βρωμοκρυπτίνης, ενώ πιθανόν να αυξάνονται τα επίπεδα της ίδιας στο πλάσμα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το Nolvadex δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε έγκυες γυναίκες που είχαν πάρει Nolvadex αναφέρθηκε μικρός αριθμός αποβολών, ανωμαλιών κατά τη γέννηση και εμβρυϊκών θανάτων, αν και δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική σχέση.

Σε μοντέλα τρωκτικών στα οποία χορηγήθηκε ταμοξιφαίνη κατά τον χρόνο ανάπτυξης της αναπαραγωγικής οδού του εμβρύου, παρατηρήθηκαν αλλοιώσεις παρόμοιες με αυτές που προκαλούνται από την οιστραδιόλη, αιθινυλοιστραδιόλη, κλομιφαίνη και διαιθυλστυλβεστρόλη (DES). Αν και η κλινική συσχέτιση αυτών των αλλοιώσεων είναι άγνωστη, μερικές από αυτές, ειδικά η αδενωμάτωση του κόλπου, είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε νεαρές γυναίκες οι οποίες έχουν εκτεθεί σε DES στη μήτρα και οι οποίες εμφανίζουν 1 στις 1.000 κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου εκ διαυγών κυττάρων του κόλπου ή του τραχήλου της μήτρας.

Η ταμοξιφαίνη έχει χορηγηθεί σε μικρό μόνο αριθμό εγκύων γυναικών. Δεν έχει αναφερθεί ότι η έκθεση αυτή προκαλεί επακόλουθη αδενωμάτωση του κόλπου ή καρκίνο εκ διαυγών κυττάρων του κόλπου ή του τραχήλου της μήτρας σε νεαρές γυναίκες που εκτέθηκαν ενδομητρίως σε ταμοξιφαίνη.

Πρέπει να δίδεται συμβουλή στις γυναίκες να μην μένουν έγκυες ενώ παίρνουν Nolvadex και για εννέα μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας και θα πρέπει να χρησιμοποιούν διάφραγμα ή άλλες μη ορμονικές αντισυλληπτικές μεθόδους εάν είναι σεξουαλικά ενεργές.

Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες πρέπει να αποκλειστεί, πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου, το ενδεχόμενο κύησης.

Επίσης, οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο σε περίπτωση εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια λήψης Nolvadex ή μέσα σε εννέα μήνες από τη διακοπή της θεραπείας.

Θηλασμός

Περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ταμοξιφαίνη και οι ενεργοί μεταβολίτες της απεκκρίνονται και συσσωρεύονται με τον χρόνο στο ανθρώπινο γάλα. Το Nolvadex δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Nolvadex θεωρείται απίθανο να επιδράσει αρνητικά στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, κατά τη χρήση του Nolvadex έχει αναφερθεί κόπωση και πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων για όσο διάστημα επιμένουν αυτά τα συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ταξινομηθούν ως οφειλόμενες στη φαρμακολογική δράση του φαρμάκου π.χ. εξάψεις, αιμορραγία και εκκρίσεις από τον κόλπο, κνησμός του αιδοίου και αναζωπύρωση του όγκου ή ως περισσότερο γενικές ανεπιθύμητες ενέργειες π.χ. δυσανεξία από το γαστρεντερικό, πονοκέφαλος, ζάλη και σποραδικά κατακράτηση υγρών και αλωπεκία.

Όταν τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σοβαρές, είναι συχνά δυνατόν να τεθούν υπό έλεγχο με μια απλή μείωση της δόσολογίας (εντός του συνιστώμενου εύρους δόσολογίας) χωρίς να επηρεαστεί ο έλεγχος της ασθένειας.

Εκτός εάν προσδιορίζεται διαφορετικά, οι ακόλουθες κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης υπολογίστηκαν από τον αριθμό των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν σε μια μεγάλη μελέτη φάσης III, η οποία διεξήχθη σε 9.366 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ασθενείς με εγχειρήσιμο καρκίνο του μαστού σε θεραπεία επί 5 έτη και εκτός εάν προσδιορίζεται διαφορετικά, δεν καταγράφηκε η συχνότητα εντός της ομάδας θεραπείας ή κατά πόσο ο ερευνητής θεώρησε ότι σχετίζεται με το φάρμακο της μελέτης.

Οι συχνότητες που χρησιμοποιούνται στον πίνακα παρακάτω ορίζονται ως εξής:

πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκου (ADR) που παρατηρήθηκαν με το Nolvadex

<i>Κατηγορία/ οργανικό σύστημα</i>	<i>Συχνότητα</i>	<i>Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου</i>
<i>Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</i>	Συχνές	Ινομώματα μήτρας
	Όχι συχνές	Καρκίνος του ενδομητρίου
	Σπάνιες	Σάρκωμα μήτρας (κατά το πλείστο κακοήθεις μικτοί παραμεσονεφρικοί όγκοι) ^α Αναζωπύρωση όγκου ^α
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	Συχνές	Αναιμία
	Όχι συχνές	Θρομβοπενία Λευκοπενία
	Σπάνιες	Ουδετεροπενία ^α Ακοκκιοκυτταραιμία ^α
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	Συχνές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	Πολύ συχνές	Κατακράτηση υγρών
	Όχι συχνές	Υπερασβεστιαμία (σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις)
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	Συχνές	Ισχαιμικά αγγειοεγκεφαλικά επεισόδια Κεφαλαλγία Ζάλη Διαταραχές αισθητικότητας (περιλαμβανομένων παραισθησίας και δυσγευσίας)
	Σπάνιες	Οπτική νευρίτιδα*
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>	Συχνές	Καταρράκτης Αμφιβληστροειδοπάθεια
	Όχι συχνές	Οπτικές διαταραχές
	Σπάνιες	Μεταβολές του κερατοειδούς Οπτική νευροπάθεια ^{α*}
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	Πολύ συχνές	Εξάψεις
	Συχνές	Θρομβοεμβολικά επεισόδια (περιλαμβανομένης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, μικροαγγειακής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής)

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Όχι συχνές	Διάμεση πνευμονίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία
	Συχνές	Έμετος Διάρροια Δυσκοιλιότητα
	Όχι συχνές	Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Μεταβολές των ηπατικών ενζύμων Λιπώδες ήπαρ
	Όχι συχνές	Κίρρωση του ήπατος
	Σπάνιες	Ηπατίτιδα Χολόσταση ^α Ηπατική ανεπάρκεια ^α Ηπατοκυτταρική βλάβη ^α Ηπατική νέκρωση ^α
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Δερματικό εξάνθημα
	Συχνές	Αλωπεκία
	Σπάνιες	Αγγειοοίδημα Σύνδρομο Stevens-Johnson ^α Δερματική αγγειίτιδα ^α Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές ^α Πολύμορφο ερύθημα ^α <u>Τοξική επιδερμική νεκρόλυση^α</u>
	Πολύ σπάνιες	Δερματικός ερυθηματώδης λύκος ^β
	Μη γνωστές	<u>Παρόξυνση κληρονομικού αγγειοοιδήματος</u>
	Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Πολύ συχνές	Κολπική αιμορραγία Κολπικό έκκριμα
	Συχνές	Κνησμός του αιδοίου Μεταβολές του ενδομητρίου (περιλαμβανομένης υπερπλασίας και πολύποδα)
	Σπάνιες	Πολύποδες κόλπου ^α Ενδομητρίωση ^α Κυστική διόγκωση ωοθηκών ^α

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου
Συγγενείς, οικογενείς και γενετικές διαταραχές	Πολύ σπάνιες	Όψιμη δερματική πορφυρία ^β
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Αυξημένα τριγλυκερίδια
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Πολύ σπάνιες	Αναμνηστική ακτινοβολία ^β

^α Η ανεπιθύμητη αυτή ενέργεια δεν αναφέρθηκε στο σκέλος της ταμοξιφαίνης (n = 3.094). Ωστόσο, έχει αναφερθεί σε άλλες μελέτες ή από άλλες πηγές. Η συχνότητα υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας το ανώτατο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% για τη σημειακή επίδραση (με βάση 3/X, όπου X αναπαριστά το συνολικό μέγεθος του δείγματος π.χ. 3.094). Αυτό υπολογίζεται ως 3/3.094 που ισούται με κατηγορία συχνότητας «σπάνιο».

^β Το συμβάν δεν παρατηρήθηκε σε άλλες σημαντικές κλινικές μελέτες. Η συχνότητα υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας το ανώτατο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% για τη σημειακή επίδραση (με βάση 3/X, όπου X αναπαριστά το συνολικό μέγεθος του δείγματος των 13.357 ασθενών στις σημαντικές κλινικές μελέτες). Αυτό υπολογίζεται ως 3/13.357, που ισοδυναμεί με κατηγορία συχνότητας «πολύ σπάνια».

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες για την Ελλάδα στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>) και για την Κύπρο στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: + 357 22608669, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs.

4.9 Υπερδοσολογία

Θεωρητικά η υπερβολική δοσολογία μπορεί να εκδηλωθεί με αύξηση των φαρμακολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν παραπάνω. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η ακραία υπερδοσολογία (100-200 φορές η συνιστώμενη ημερήσια δόση) μπορεί να προκαλέσει οιστρογονικά αποτελέσματα. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές, σύμφωνα με τις οποίες η χορήγηση του Nolvadex σε θεραπευτικές δόσεις και πιο συχνά σε δόσεις πολλαπλάσιες της εγκεκριμένης μπορεί να συσχετιστεί με παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο και η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική.

Οξεία υπερδοσολογία δεν έχει αναφερθεί.

Μετά από χορήγηση πολύ μεγάλων δόσεων αναφέρθηκε νευροτοξικότητα, τρόμος, ζωηρά αντανάκλαστικά, αστάθεια, ζάλη. Παρουσιάστηκαν 3-5 μέρες μετά την έναρξη και σταμάτησαν 2-5 μέρες μετά τη διακοπή. Η νευροτοξικότητα δεν παραμένει μόνιμα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές ορμονών και συναφείς παράγοντες, Αντι-οιστρογόνα, κωδικός ATC: L02 BA01

Η ταμοξιφαίνη είναι μη στεροειδές φάρμακο τριφαινυλινικής δομής, που εμφανίζει σύνθετο φάσμα αντι-οιστρογονικών και οιστρογονικών φαρμακολογικών επιδράσεων στους διάφορους ιστούς. Σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, στο επίπεδο του όγκου, η ταμοξιφαίνη δρα πρωταρχικά σαν αντι-οιστρογόνο, εμποδίζοντας τη σύνδεση των οιστρογόνων με τους οιστρογονικούς υποδοχείς. Σε γυναίκες με όγκους με

θετικούς ή άγνωστης φύσης οιστρογονοϋποδοχείς, η επικουρική χορήγηση ταμοξιφαίνης αποδείχθηκε ότι ελαττώνει σημαντικά την επανεμφάνιση της νόσου και βελτιώνει την 10ετή επιβίωση, επιτυγχάνοντας σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα με 5ετή θεραπεία σε σχέση με θεραπεία ενός ή δύο ετών. Αυτά τα ευεργετικά αποτελέσματα είναι σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητα από την ηλικία, την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση, τη δοσολογία της ταμοξιφαίνης και τη συμπληρωματική χημειοθεραπεία. Στην κλινική πράξη, αναγνωρίζεται ότι η ταμοξιφαίνη οδηγεί σε μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας στο αίμα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε ποσοστό 10-20%. Επιπλέον η ταμοξιφαίνη έχει αναφερθεί ότι οδηγεί σε διατήρηση της οστικής πυκνότητας στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Μία μη ελεγχόμενη μελέτη διεξήχθη σε μία ετερογενή ομάδα 28 κοριτσιών ηλικίας 2 έως 10 ετών με Σύνδρομο McCune Albright (MAS), που ελάμβαναν δόση 20 mg άπαξ ημερησίως για μέγιστη διάρκεια 12 μηνών. Μεταξύ των ασθενών που ανέφεραν κοιλιακή αιμορραγία κατά την περίοδο προ της μελέτης, το 62% (13 από 21 ασθενείς) δεν παρουσίασε αιμορραγία για περίοδο 6 μηνών και το 33% (7 από 21) δεν παρουσίασε κοιλιακή αιμορραγία καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Ο μέσος όγκος της μήτρας αυξήθηκε μετά από θεραπεία 6 μηνών και διπλασιάστηκε στο τέλος της μελέτης διάρκειας ενός έτους. Ενώ αυτό το εύρημα είναι σύμφωνο με τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της ταμοξιφαίνης, αιτιολογική συσχέτιση δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν υπάρχουν μακροπρόθεσμα στοιχεία ασφάλειας στα παιδιά. Ειδικότερα, τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της ταμοξιφαίνης στην αύξηση, την εφηβεία και τη γενική ανάπτυξη δεν έχουν εξεταστεί.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά τη λήψη από το στόμα, το Nolvadex απορροφάται ταχέως και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό επιτυγχάνονται σε 4-7 ώρες. Η ταμοξιφαίνη μεταβολίζεται ευρέως. Ο κυριότερος μεταβολίτης είναι η N-απομεθυλο-ταμοξιφαίνη, του οποίου η βιολογική δράση προσομοιάζει με αυτή της ταμοξιφαίνης. Δευτερεύοντες μεταβολίτες είναι η 4-υδροξυταμοξιφαίνη και ένα αλκοολούχο παράγωγο.

Χρόνια χορήγηση ταμοξιφαίνης 10 mg, χορηγούμενα 2 φορές ημερησίως για 3 μήνες σε ασθενείς, έχει ως αποτέλεσμα την επίτευξη μέσων συγκεντρώσεων σε σταθεροποιημένη κατάσταση στο πλάσμα 120 ng/ml για την ταμοξιφαίνη και 336 ng/ml για το N-απομεθυλο-ταμοξιφαίνη. Μετά από εφάπαξ δόση 20 mg ταμοξιφαίνης η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ήταν 40 ng/ml 5 ώρες μετά τη χορήγηση.

Η μέση συγκέντρωση στη σταθεροποιημένη κατάσταση (περίπου 300 ng/ml) επιτυγχάνεται ύστερα από θεραπεία τεσσάρων εβδομάδων με 40 mg ημερησίως.

Μετά την έναρξη της θεραπείας οι σταθερές συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 4 εβδομάδες για την ταμοξιφαίνη και σε 8 εβδομάδες για την N-απομεθυλο-ταμοξιφαίνη που υποδηλώνει ημιπερίοδο ζωής 14 ημερών για αυτόν τον μεταβολίτη.

Το φάρμακο συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του ορού (> 99%).

Η ταμοξιφαίνη μεταβολίζεται ευρέως. Ο μεταβολισμός γίνεται με υδροξυλίωση, απομεθυλίωση και σύζευξη, δίνοντας αρκετούς μεταβολίτες που έχουν παρόμοια φαρμακολογική δράση με την αρχική ένωση και συμβάλλουν έτσι στο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Το φάρμακο αποβάλλεται κυρίως μεταβολισμένο. Λιγότερο από το 30% αποβάλλεται αμετάβλητο.

Μετά την από του στόματος χορήγηση 65% της χορηγηθείσης δόσης αποβάλλεται από το σώμα σε μία περίοδο 2 εβδομάδων κυρίως από τα κόπρανα.

Η μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της ταμοξιφαίνης είναι διφασική με ημιπερίοδο ζωής 5-7 ημέρες. Υπολογίστηκε ότι το ίδιο φάρμακο έχει χρόνο υποδιπλασιασμού 7 ημέρες περίπου, ενώ η N-απομεθυλο-ταμοξιφαίνη, ο κύριος μεταβολίτης στην κυκλοφορία, έχει χρόνο υποδιπλασιασμού 14 ημέρες.

Σε μία κλινική μελέτη όπου κορίτσια ηλικίας μεταξύ 2 και 10 ετών με Σύνδρομο McCune Albright (MAS) ελάμβαναν 20 mg ταμοξιφαίνης άπαξ ημερησίως για μέγιστη διάρκεια μέχρι 12 μηνών, εμφανίστηκε μία εξαρτώμενη από την ηλικία μείωση στην κάθαρση και μία αύξηση στην έκθεση (AUC) (με τιμές μέχρι 50% υψηλότερες στους νεότερους ασθενείς) συγκριτικά με τους ενήλικες ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση:

Μελέτη σε αρουραίους (δοσολογία 5, 20, 35 mg/kg/ημέρα για 2 χρόνια) προκάλεσε την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων σε όλες τις δόσεις. Η συχνότητά τους ήταν μεγαλύτερη όταν η δόση ήταν 20 ή 35 mg/kg/ημέρα από ότι όταν ήταν 5 mg/kg/ημέρα.

Σε δύο άλλες μελέτες παρουσιάστηκαν ηπατικού όγκοι που σε μία εξ αυτών ήταν κακοήθεις.

Επιδράσεις στο ενδοκρινολογικό σύστημα διερευνήθηκαν σε ποντίκια μετά από 13 μήνες χορήγησης. Όγκοι των κοκκιωματωδών κυττάρων των ωοθηκών και των διαμέσων κυττάρων των όρχεων ανευρέθηκαν στα ποντίκια που ελάμβαναν ταμοξιφαίνη.

Μεταλλαξογένεση:

Σε διάφορα *in vitro* και *in vivo* συστήματα δεν παρατηρήθηκε γονιδιοτοξικότητα. Αυξημένα επίπεδα ενώσεων προσθήκης DNA (DNA adducts) βρέθηκαν στο ήπαρ αρουραίων μετά τη χορήγηση ταμοξιφαίνης.

In vitro παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα μικροπυρηνικών σχηματισμών σε κυτταρικές σειρές ανθρώπινου λεμφοβλαστώματος (MCL-5).

Τα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της γονιδιοτοξικής δράσης της ταμοξιφαίνης στα ανωτέρω υποστρώματα.

Επίδραση στη γονιμότητα:

Η γονιμότητα μειώθηκε σε θηλυκούς αρουραίους μετά από χορήγηση 0,04 mg/kg για 2 εβδομάδες πριν την γονιμοποίηση και έως την 7^η μέρα της εγκυμοσύνης.

Παρατηρήθηκε μειωμένος αριθμός εμφυτεύσεων και όλα τα έμβρυα ευρέθησαν νεκρά.

Χορήγηση σε αρουραίους 0,16 mg/kg κατά τις ημέρες 7-17 της εγκυμοσύνης προκάλεσε αύξηση του αριθμού των εμβρυϊκών θανάτων.

Χορήγηση σε κονίκλους 0,125 mg/kg κατά τις ημέρες 6-18 της εγκυμοσύνης προκάλεσε αποβολή ή πρόωρο τοκετό. Θάνατος εμβρύων προκλήθηκε με μεγαλύτερες δόσεις.

Παρά το ότι οι χορηγηθείσες δόσεις σε αρουραίους και κονίκλους προκάλεσαν διακοπή των κυήσεων, στα επιβιώσαντα έμβρυα δε διαπιστώθηκαν τερατογενετικές εκδηλώσεις.

Η ταμοξιφαίνη είναι φάρμακο για το οποίο έχει αποκτηθεί εκτεταμένη κλινική εμπειρία. Σχετικές πληροφορίες για τον συνταγογράφο παρέχονται και σε άλλα σημεία της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μονοϋδρική λακτόζη

Άμυλο αραβοσίτου

Ζελατίνη

Νατριούχος διασταυρούμενη καρμελλόζη τύπου A

Στεατικό μαγνήσιο (φυτικής προέλευσης)

Υπρομελλόζη 2910

Πολυαιθυλενογλυκόλη 300

Διοξείδιο του τιτανίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

60 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί των 30 δισκίων (3 κυψέλες αλουμινίου των 10 δισκίων η καθεμία).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje,
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Nolvadex 10mg: 10547
Nolvadex-D 20mg: 10548

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

14 Μαΐου 1986

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

9 Ιουνίου 2021