

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NOLVADEX 20 mg Film Tablet

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Tamoksifen 20 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 234 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORMU

Bir yüzünde "NOLVADEX D" diğer yüzü düz olan beyaz, sekiz kenarlı, bikonveks film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1 Terapötik Endikasyonu

NOLVADEX meme kanserinin tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Yetişkinler ve yaşlılar: Günde iki kez bölünmüş dozlar halinde veya günde bir kez tek doz olarak, günlük 20-40 mg uygulanır.

Erken evre meme kanserinde hormonal tedavinin en az 5 yıl devam etmesi önerilmektedir. Optimum NOLVADEX tedavi süresi hekimin tayinine bırakılır.

Uygulama şekli

Oral olarak kullanılır

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Böbrek/Karaciğer yetmezliği :

Yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkisi ve güvenilirliği kanıtlanmadığından çocuklarda kullanımı önerilmez (5.1 ve 5.2 bölümlerine bkz.).

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz değişikliği önerilmez.

4.3 Kontrendikasyonlar

Gebelik: NOLVADEX gebelik sırasında kullanılmamalıdır. NOLVADEX kullanan kadınlarda çok az sayıda düşük, fetus ölümleri ve doğum hataları bildirilmiş fakat bu vakalar ile ilaç kullanımı arasında nedensel bir ilişki kurulamamıştır (Bölüm 4.6 Gebelik ve Laktasyona bkz.).

NOLVADEX'e, veya bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Meme kanseri tedavisi için NOLVADEX alan ve menopoza girmemiş olan hastaların bir kısmında menstruasyon baskılanır.

NOLVADEX tedavisi ile ilgili olarak endometrial kanser ve uterus sarkomu (çoğunlukla malign *mikst Müllerian tümörler*) insidansında artış rapor edilmiştir. Bunun altında yatan mekanizma bilinmemektedir, fakat bu olay NOLVADEX'in estrojene benzer etkisi ile ilgili olabilir. NOLVADEX ile tedaviye devam edilen veya daha önce NOLVADEX tedavisi görmüş olan herhangi bir hastada anormal jinekolojik semptomlar, özellikle vajinal kanama rapor edilirse hasta hemen incelemeye alınmalıdır.

Meme kanserli hastalarla yapılan klinik deneylerde, tamoksifen ile tedaviyi takiben bazı hastalarda endometrium ve diğer meme haricindeki bir bölgede ikinci primer tümör oluşumu rapor edilmiştir. Bu gözlemlerle tamoksifen arasında herhangi bir sebeplsel ilişki saptanmamış ve klinikteki önemi açığa kavuşmamıştır.

Tamoksifen ile tedavide hiperplazi, polip, endometrium kanseri gibi endometrial değişimlerin insidansında bir artış gözleendiği literatürde yer almaktadır.

Hastaların söz konusu ilacın kullanımından önce ve tedavi boyunca periyodik olarak jinekolojik kontrollerden geçmeleri ve herhangi bir anormal vajinal kanama olması halinde bunu doktorlarına bildirmeleri öngörülmektedir.

Normal dozun birkaç katı kullanıldığında NOLVADEX, uzun QT sendromuna / Torsades de Pointes gelişmesine neden olabilir. Konjenital uzun QT sendromu veya Torsades de Pointes tanısı ya da şüphesi bulunan hastalarda kullanılmamalıdır.

Yaşları 2 ile 10 arasında olan McCune Albright Sendromlu (MAS) 28 kızla yapılan ve günde 20 mg tamoksifen alan kontrolsüz 12 aylık klinik çalışmada, 6 aylık tedaviden sonra uterus hacmi artmış ve bir yıl sonra çalışma bitiminde ise ikiye katlanmıştır. Bu bulgular tamoksifenin farmakodinamik özellikleri ile uyumlu olduğundan, nedensel bir ilişki saptanmamıştır.

Bu ürün laktoz içerir. Kalıtsal olarak nadir galaktoz intolerans problemi olan Lapp laktaz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

NOLVADEX kumarin tipi anti-koagülanlar ile beraber kullanıldığında zaman, anti-koagülan etkide belirgin bir artış meydana gelebilir. Böylece bir ilaç uygulaması başlatıldığında, hastanın dikkatle izlenmesi önerilir.

NOLVADEX sitotoksik ajanlar ile birlikte kullanıldığında tromboembolik olayların oluşma riski artar (Bölüm 4.8 İstenmeyen etkilere bkz.).

Tamoksifenin, aromataz inhibitörleri ile adjuvan tedavide birlikte kullanımı, tamoksifenin tek başına kullanılmasına kıyasla artmış etki göstermemiştir.

İnsanlarda tamoksifen metabolizması için bilinen yol CYP3A4 enzimleri ile kataliz sonucu demetilasyondur. Enzim indüksiyonu yapan bir ajan olan rifampisin varlığında CYP3A4 ile farmakokinetik etkileşimin, tamoksifen plazma seviyelerinde azalmaya neden olduğu literatürde rapor edilmiştir. Bunun klinikteki ilişkisi bilinmemektedir.

CYP2D6 inhibitörleri ile farmakokinetik etkileşiminde, tamoksifenin aktif metaboliti olan 4-hidroksi-N-desmetil tamoksifen (endoksifen) plazma seviyesinde azalmaya neden olduğu

rapor edilmiştir. Bazı SSRI antidepressanlar (örn. paroksetin) ile birlikte kullanıldığında tamoksifen etkinliğinde azalma görülmüştür.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi: D

NOLVADEX hamilelerde kontrendikedir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon)

Kadınlar NOLVADEX kullandıkları sürece gebe kalmamaları konusunda uyarılmalı ve eğer seksüel olarak aktiflerse gebeliğe karşı bariyer yöntemler veya hormonal olmayan diğer kontraseptif metodlar uygulamalıdır. Premenopozal kadınlar tedaviye başlamadan önce dikkatle incelenerek gebe olmadıkları kanıtlanmalıdır. Kadınlar NOLVADEX kullanırken veya tedavinin kesilmesinden sonraki iki ay içinde gebe kaldıkları takdirde fetus üzerindeki potansiyel riskleri konusunda uyarılmalıdır

Gebelik dönemi

NOLVADEX gebelik sırasında kullanılmamalıdır. NOLVADEX kullanan kadınlarda çok az sayıda düşük, fetus ölümleri ve doğum hataları bildirilmiş fakat bu vakalar ile ilaç kullanımı arasında nedensel bir ilişki kurulamamıştır.

Laktasyon dönemi

NOLVADEX'in insan sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden, laktasyon sırasında bu ilacın alınması önerilmez. Bebeğin emzirilmesinin bırakılması veya NOLVADEX tedavisinin bırakılması kararı, ilacın anne için önemine bağlıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçan, tavşan ve maymunların üremeleri üzerinde yapılan toksikoloji çalışmalarında hiçbir teratojenik potansiyel görülmemiştir.

Tamoksifen, kemirgen deneklerde fetüsün üreme sisteminin gelişimi üzerinde, estradiol, etinilestradiol, klomifen ve dietilstilbestrol (DES) tarafından oluşturulan değişikliklere benzer etki göstermiştir. Bu değişikliklerin klinik bağlantısı bilinmemekle birlikte, bazıları, özellikle vajinal adenozis, DES kullanan ve 1/1000 oranında berrak hücreli vajinal ya da servikal karsinom gelişimi olasılığı bulunan genç kadınlardakine benzemektedir. Tamoksifen kullanan hamile kadın sayısı çok azdı. Bu kullanımin, uterusu tamoksifene maruz kalan bu genç kadınlarda vajinal adenozis ya da berrak hücreli vajinal veya servikal karsinoma yol açtığına dair ise hiçbir vaka rapor edilmemiştir

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NOLVADEX'in araç ve makina kullanma yeteneğini azalttığına dair herhangi bir kanıt yoktur.

4.8 İstenmeyen Etkiler

Yan etkiler ilacın farmakolojik etkisinden dolayı olanlar, sıcak basması, vajinal kanama, vajinal akıntı, pruritus vulva ve tümörün alevlenmesi gibi veya daha genel yan etkiler; gastrointestinal intolerans, baş ağrısı, sersemlik, ve bazen görülen sıvı retansiyonu ile alopesi şeklinde sınıflandırılabilir.

Yan etkilerin şiddetli olduğu durumlarda, hastalığın kontrolünü kaybetmeksizin, dozajı (önerilen doz aralığı içinde) az miktarda azaltarak yan etkileri kontrol etmek mümkündür.

NOLVADEX istenmeyen yan etkiler aşağıdaki şekilde özetlenebilir
Aşağıdaki sıklık tanımlamaları kullanılmaktadır:

Çok yaygın	$\geq 1/10$
Yaygın	$\geq 1/100$ ila $< 1/10$
Yaygın olmayan	$\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$
Seyrek	$\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$
çok seyrek	$< 1/10,000$
bilinmiyor	eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

Yaygın : Uterin miyomları

Yaygın olmayan : Endometrial kanser

Seyrek : Uterin Sarkoma (sıklıkla Malign mix ve Mullerian tümör), tümör alevlenmesi

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın : Anemi, tromboembolik olaylar

Yaygın olmayan : Tromsitopeni, lökopeni

Seyrek : nötropeni, agranulositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın : Hipersensitivite reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın : vücutta sıvı tutulumu

Yaygın olmayan : Hiperkalemi (kemik metastazı olan hastalarda)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : iskemik serebrovasküler olaylar, baş ağrısı, sersemlik

Seyrek : optik sinir iltihabı

Göz hastalıkları

Yaygın : Katarakt, retinopati
Yaygın olmayan : Görme bozuklukları
Seyrek : kornea değişiklikleri, optik nöropati

Vasküler hastalıkları

Çok yaygın : sıcak basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: interstisyel pnömoni

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın : bulantı
Yaygın : kusma, ishal, kabızlık
Yaygın olmayan : Pankreatitis

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın : Karaciğer enzimlerinde değişiklik, karaciğer yağlanması
Yaygın olmayan : Siroz
Seyrek : hepatit, safra kanalı tıkanması, karaciğer yetmezliği, karaciğer hücre yaralanması, karaciğer hücre ölümü

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Çok yaygın : ciltte döküntü
Yaygın : saç dökülmesi
Seyrek : Anjiyoödem, Steven Johnson sendromu, kutanöz vaskulit, bülöz pemfigoid,eritema multiform

Kas-iskelet bozukluklar, bağ-doku ve kemik hastlıkları

Yaygın : Bacak krampları

Üreme sistemi hastalıkları

Çok yaygın : vajinal kanama, vajinal akıntı
Yaygın : vajinal kaşıntı, endometriyum değişiklikler (rahim duvarı kalınlaşması ve polip dahil)
Seyrek : Endometriyoz, kistik over şişmesi

Araştırmalar :

Yaygın : trigliserit seviyesi yükselmesi

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Teorik bazda, aşırı dozun yukarıda bahsedilen farmakolojik etkilerde artmaya neden olacağı beklenmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan gözlemler çok aşırı dozun (önerilen günlük dozun 100-200 katı) estrojenik etkiler yaratabileceğini göstermiştir.

NOLVADEX standart dozun birkaç defa verilmesinin, EKG’de QT aralığının uzaması ile ilişkili olabileceği şeklinde raporlar literatürde yer almaktadır.

Aşırı dozun tedavisi için spesifik bir antidot yoktur ve semptomatik tedavi yapılır

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup : Antineoplastik ve immünomodülatör ilaçlar

ATC kodu : L02BA01

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler :

Tamoksifen estrogen antagonisti olarak kompleks bir spektrum gösteren ve değişik dokularda estrogen agonistine benzer etkileri olan non-steroidal, trifeniletillen bazlı bir ilaçtır. Meme kanserli hastalarda, tümör seviyesinde, tamoksifen primer olarak antiestrogen etki yaparak, estrogenin, estrogen reseptörüne bağlanmasını önler. Estrogen reseptörü pozitif veya reseptör durumu bilinmeyen meme kanseri olan kadınlarda 5 yıl süreyle adjuvan tedavi olarak tamoksifen kullanımının 1 veya 2 yıllık tedaviye göre önemli derecede büyük etki elde edilerek hastalığın nüks etmesini büyük ölçüde azalttığı ve 10 yıllık sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Bu faydalar çoğunlukla yaşa, menopozal duruma, tamoksifen dozuna ve ilave kemoterapiye bakmaksızın ortaya çıkmıştır. Klinikte, tamoksifenin postmenopozal kadınlarda total serum kolesterol ve düşük dansiteli lipoproteinlerin %10-20 azalmasına yol açtığı saptanmıştır. Buna ilaveten tamoksifenin postmenopozal kadınlarda kemik mineral dansitesinin idamesini sağladığı da rapor edilmiştir.

Heterojen gruptan yaşları 2 ile 10 arasında olan McCune Albright Sendromlu (MAS) 28 kızla kontrolsüz bir klinik çalışma yürütülmüştür. Çalışmada 12 ay boyunca günde 20 mg tamoksifen verilmiştir. Çalışma öncesinde vajinal kanaması olan hastaların %62'sinin (21 hastanın 13'ü) 6 ay boyunca hiç vajinal kanamalarının olmadığı rapor edilmiştir ve %33 hastada ise (21 hastada 7 hasta) 12 aylık çalışma süresince hiç vajinal kanama rapor edilmemiştir. Ortalama uterus hacmi 6 aylık tedavi sonunda artmış ve 1 yıllık tedavi süresi bitiminde ise ikiye katlanmıştır. Bu bulgular tamoksifenin farmakodinamik özellikleri ile uyumlu olduğundan, nedensel bir ilişki saptanmamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikleri

Emilim

Oral uygulamayı takiben, Tamoksifen hızla absorbe olur ve 4-7 saat arasında maksimum serum konsantrasyonuna ulaşır. Günlük 40 mg doz ile 4 haftalık tedaviden sonra, kararlı durum konsantrasyonuna ulaşır (yaklaşık 300 nanogram/ml).

Biyotransformasyon

İlaç yüksek oranda serum albümin'ine bağlanır (>%99), hidroksilasyon, demetilasyon ve konjugasyon yolu ile metabolize olması sonucu, ana molekül ile benzer farmakolojik profile sahip ve dolayısı ile terapötik etkiye katkıda bulunan bir çok major metabolit oluşur.

Eliminasyon

İtrah başlıca feçes yolu ile olur. İlacın kendisi için yaklaşık 7 günlük bir eliminasyon yarıömrü hesaplanmış olup, ana metabolit olan N-dezmetiltamoksifen için bu değer yaklaşık 14 gündür.

Dağılım

Yaşları 2 ile 10 yaş arasındaki McCune Albright Sendromlu (MAS) kızlarla 12 ay boyunca günde 20 mg tamoksifen verilerek yürütülen klinik çalışmada, yetişkinlerle karşılaştırıldığında , klirenste yaşla bağlantılı olarak düşüş ve AUC (genç hastalarda %50'ye kadar yükselen değerler) değerinde de artış bulunmuştur.

Tamoksifen konsantrasyonları, akciğer, karaciğer, böbrek, pankreas, uterus ve memeyeyle ilgili dokularda görülür.

5.3 Klinik Öncesi Güvenirlik Verileri

Bir dizi in-vivo ve in-vitro mutajenisite testleri sonucu tamoksifenin mutajenik olmadığı bulunmuştur. Kemirgenlerle yapılan bazı in-vitro ve in-vivo genotoksikite testlerinde tamoksijen genotoksiktir. Uzun dönemli çalışmalarda tamoksifen alan farelerde Gonadal tümörler ve sıçanlarda karaciğer tümörleri rapor edilmiştir. Bu bulguların klinik ilişkisi saptanmamıştır.

Tamoksifen yoğun olarak klinik deneyim elde edilmiş bir ilaç olduğundan reçete edecek kişi ilgili bilgiyi Kısa Ürün Bilgilerinden (Bölüm 4.6 'dan) sağlayabilir.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1 Yardımcı Maddeler

Laktoz
Mısır nişastası

Jelatin
Kroskarmeloz sodyum A tipi
Magnezyum stearat
Metil hidroksi propil selüloz
Makrogol 300
Titanyum dioksit

6.2 Geçimsizlik

Bilinmiyor

6.3 Raf Ömrü

Raf ömrü 60 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında, orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın yapısı ve içeriği

Tabletler blister folyo ambalaj ile ambalajlanır ve konvansiyonel prosedür ile kartonlanır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik" lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Yapı Kredi Plaza B Blok Kat 4 Levent – İstanbul
Tel: 0212 3172300
Faks: 0212 3172405

8.RUHSAT NUMARASI :

107/51

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.03.2000

Ruhsat yenileme tarihi: 21.03.2005

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ