

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NOLVADEX D, 20 mg tablett

### 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 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mõnedel premenopausi-ealistel rinnavähi haigetel lakkab NOLVADEXi kasutamise ajal menstruatsioon.

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 östrogensete omadustega. Kui samaaegselt või varem NOLVADEXi kasutanud patsientidel tekkivad häired

suguelundite talitluses, eriti vaginaalne verejooks, või kellel kaasnevad menstruaatsioonihäiretega 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.

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 kooskõlas 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 kumariinitüüpi 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, mille tulemusel väheneb tamoksifeeni aktiivse metaboliidi, 4-hüdroksü-N-desmetüültamoksifeeni (endoksifeen) tase plasmas. Selle toime kliiniline tähtsus on ebaselge.

#### **4.6 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 ilmnisid 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**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

### **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 üksikutel juhtudel multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom, kutaanne vaskuliit ja bulloosne pemfigoid) ning harvadel juhtudel ülitundlikkusreaktsioonide (sh angioödeem) teket.

Vähestel luumetastaasidega haigetel on ravi alguses välja kujunenud hüperkaltseemia.

Rinnavähi raviks tamoksifeeni kasutataval haigetel on kirjeldatud trombotsüütide hulga vähenemist - tavaliselt väärtusteni 80 000...90 000/mm<sup>3</sup>, harvem sellest madalamale.

NOLVADEXi kasutataval haigetel on kirjeldatud nägemishäireid, sh sarvkesta muutusi ja retinopaatiat ning katarakti esinemissageduse suurenemist.

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

NOLVADEXi kasutamisega on seostatud emaka fibroidide, endometriooosi 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; väga harvadel juhtudel on teatatud agranulotsütoosist.

On tõendeid NOLVADEXi kasutamisega kaasnevate isheemiliste ajuveresoonkonna tüsistuste ja trombembooliliste tüsistuste, sh süvaveeni tromboosi ja kopsuemboolia esinemissageduse suurenemise kohta. Trombembooliliste tüsistuste tekkekoht on suurem NOLVADEXi kombineerimisel tsütotoksiliste ravimitega.

Ravimit NOLVADEX saavatel patsientidel on sagedaseks kõrvaltoimeks jalakrambid.

Väga harva on esinenud interstitsiaalset pneumoniiti.

NOLVADEXi on seostatud maksaensüümide aktiivsuse muutusega seerumis ning harva raskemate maksakahjustustega, sh maksa rasvdüstroofia, kolestaas ja hepatiit.

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

NOLVADEXi kasutamisega seoses on kirjeldatud endomeetriumi vähi ja emaka sarkoomi (enamasti kartsinosarkoomi) esinemissageduse suurenemist.

#### **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 trifenüületüleenil 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 300  
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.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Blisterpakend, mis sisaldab 30 tabletti.

### **6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

AstraZeneca UK Ltd.  
Stanhope Gate 15,  
London W1K 1LN

Ühendkuningriik

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

062194

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

14.06.1999/19.08.2009

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2010