

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nolvadex 10 mg compresse rivestite con film

Nolvadex 20 mg compresse rivestite con film

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nolvadex 10 mg compresse rivestite con film

Una compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo: tamoxifene citrato (pari a tamoxifene) 10 mg

Eccipienti con effetti noti: lattosio 117 mg

Nolvadex 20 mg compresse rivestite con film

Una compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo: tamoxifene citrato (pari a tamoxifene) 20 mg

Eccipienti con effetti noti: lattosio 234 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film di colore bianco.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nolvadex è indicato nel trattamento del carcinoma mammario.

Nell'uomo Nolvadex è indicato nella profilassi e nel trattamento della ginecomastia e della mastalgia causate da antiandrogeni nel trattamento in monoterapia del carcinoma prostatico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Pazienti in età adulta e anziani

Carcinoma mammario: da 20 a 40 mg in una o due somministrazioni giornaliere.

Profilassi e trattamento della ginecomastia e mastalgia causate da antiandrogeni nel trattamento in monoterapia del carcinoma prostatico: 20 mg una volta al giorno.

Bambini

L'uso di Nolvadex nei bambini non è raccomandato, in quanto la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.
- Nolvadex non deve essere somministrato in caso di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Terapia preventiva in pazienti ad alto rischio di cancro mammario.
- Carcinoma duttale in situ in donne che richiedano una concomitante terapia anticoagulante o che presentino un'anamnesi di trombosi venosa profonda o embolia polmonare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Nolvadex deve essere impiegato con cautela in pazienti con persistente leucopenia o trombocitopenia. Sono consigliabili periodici controlli della crasi ematica, piastrinemia inclusa.

Si può verificare arresto del flusso mestruale in pazienti in pre-menopausa, il che non pregiudica l'attività antitumorale del farmaco.

Durante il trattamento con Nolvadex è stata riportata un'aumentata incidenza di alterazioni dell'endometrio comprendenti iperplasia, polipi, carcinoma e sarcomi del corpo dell'utero (per lo più tumori maligni mulleriani misti). L'incidenza e il quadro di queste alterazioni suggeriscono un meccanismo di base correlato alle proprietà estrogeniche di Nolvadex. E' consigliabile, quindi, che le pazienti in corso di terapia vengano sottoposte ad adeguati controlli dell'apparato genitale, in particolare dell'endometrio.

I pazienti in trattamento con tamoxifene devono essere istruiti ad avvisare immediatamente il proprio medico qualora avvertano uno qualsiasi dei seguenti sintomi: intorpidimento del volto o debolezza delle braccia o delle gambe e problemi della parola o della visione che potrebbero indicare un ictus cerebri. Lo stesso in caso di dolore toracico o dispnea che potrebbero essere sintomi di embolia polmonare o se si presenta dolore addominale o un sanguinamento vaginale anormale che potrebbero indicare un possibile cancro dell'utero. Anche in caso di tosse e dispnea che potrebbero essere sintomi di una polmonite interstiziale i pazienti dovranno essere istruiti ad avvisare il proprio medico. Deve essere richiesto ai pazienti se abbiano avuto una storia pregressa di ictus cerebri, di eventi simili all'ictus, eventi tromboembolici o cancro dell'utero.

In studi clinici con tamoxifene nel carcinoma mammario sono stati riportati secondi tumori primari a livello di siti diversi dall'endometrio e dalla mammella controlaterale; non è stata stabilita alcuna relazione causale e il significato clinico di queste osservazioni non è chiaro.

Nella ricostruzione microchirurgica ritardata del seno NOLVADEX può aumentare il rischio di complicanze della falda microvascolare. In uno studio non controllato, condotto su 28 bambine di età compresa tra 2 e 10 anni, affette dalla sindrome di McCune Albright (MAS), trattate con 20 mg una volta al giorno per un periodo di

tempo fino a 12 mesi, il volume medio dell'utero è risultato aumentato dopo 6 mesi di trattamento e raddoppiato al termine dello studio durato un anno. Quest'osservazione è in linea con le proprietà farmacodinamiche del tamoxifene, ma non è stata stabilita una relazione causale (vedere paragrafo 5.1).

In letteratura è stato riportato che i metabolizzatori lenti per il CYP2D6 hanno livelli plasmatici ridotti di endoxifene, uno dei metaboliti attivi più importanti del tamoxifene (vedere paragrafo 5.2). La concomitante somministrazione di farmaci che inibiscono il CYP2D6 può portare alla riduzione della concentrazione del metabolita attivo endoxifene. Pertanto, la somministrazione di potenti inibitori del CYP2D6 (ad es. paroxetina, fluoxetina, chinidina, cinacalcet o bupropione) deve, quando possibile, essere evitata durante il trattamento con tamoxifene (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

La decisione di iniziare la terapia con tamoxifene in pazienti con carcinoma duttale in situ deve essere discussa con le pazienti, valutando insieme a loro i potenziali rischi e benefici.

La somministrazione di Nolvadex non è consigliata durante l'allattamento.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Nolvadex contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o dal malassorbimento di glucosio/galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'impiego del tamoxifene in pazienti sottoposti a terapia con anticoagulanti di tipo dicumarolico può aumentare significativamente l'attività anticoagulante; è consigliabile in questo caso uno stretto monitoraggio degli indici di coagulazione. Quando Nolvadex sia somministrato in associazione con farmaci citotossici, si può verificare un maggior rischio di episodi tromboembolici (vedere paragrafo 4.8).

L'uso di tamoxifene in associazione con un inibitore dell'aromatasi come terapia adiuvante non ha mostrato un'efficacia migliore rispetto a tamoxifene da solo.

La conosciuta e principale via del metabolismo di tamoxifene nell'uomo è la demetilazione, catalizzata da enzimi CYP3A4. È stato riportato in letteratura che l'interazione farmacocinetica con la rifampicina, agente che induce il CYP3A4, comporta una riduzione dei livelli plasmatici di tamoxifene. Non è nota la rilevanza clinica di questa interazione.

Sono state riportate in letteratura interazioni farmacocinetiche con inibitori del CYP2D6, con riduzione del 65 – 75% dei livelli plasmatici di un metabolita attivo del tamoxifene, il 4-idrossi-N-desmetiltamoxifene (endoxifene). In alcuni studi, è stata riportata una ridotta efficacia del tamoxifene quando somministrato in concomitanza con alcuni antidepressivi SSRI (ad es. paroxetina). Quando possibile, la concomitante somministrazione di potenti inibitori del CYP2D6 (ad es. paroxetina,

fluoxetina, chinidina, cinacalcet o bupropione) deve essere evitata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2), poichè non si può escludere una riduzione dell'efficacia del tamoxifene.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Nolvadex è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Sebbene non sia stata stabilita alcuna relazione causale con il farmaco, sono stati segnalati pochi casi di aborti spontanei, anomalie congenite e morti fetali in pazienti che avevano assunto Nolvadex .

Negli studi di tossicità sul ciclo riproduttivo nel ratto, coniglio e scimmia, il tamoxifene non ha mostrato potenziale teratogeno. Nei modelli sperimentali di sviluppo del tratto riproduttivo fetale del roditore, tamoxifene è stato associato a modificazioni simili a quelle causate da estradiolo, etinilestradiolo, clomifene e dietilstilbestrolo (DES). Sebbene la rilevanza clinica di tali modificazioni non sia nota, alcune di queste, specialmente l'adenosi vaginale, sono simili a quelle osservate nelle donne giovani che, nella vita intrauterina, avevano subito l'esposizione a DES e che presentano un rischio di 1:1000 di sviluppare un carcinoma a cellule chiare della vagina o della cervice.

Solo un piccolo numero di pazienti è stato esposto a tamoxifene in corso di gravidanza. Non è stato riportato che tale esposizione abbia causato una successiva adenosi vaginale o carcinoma a cellule chiare della vagina o della cervice nelle donne giovani che avevano subito l'esposizione a tamoxifene nella vita intrauterina.

Le pazienti devono essere informate della necessità di evitare una gravidanza durante il trattamento con Nolvadex e, se sessualmente attive, devono usare contraccettivi di barriera o altri metodi contraccettivi non ormonali.

Le pazienti in pre-menopausa, prima di iniziare il trattamento, devono essere sottoposte ad attenti controlli per escludere la possibilità di una gravidanza in atto.

Le pazienti devono essere informate dei rischi potenziali per il feto qualora si instaurasse una gravidanza durante il trattamento con Nolvadex o nei due mesi successivi all'interruzione della terapia.

Allattamento l'impiego di Nolvadex durante l'allattamento non è consigliato, in quanto non è noto se esso sia escreto nel latte materno (vedere paragrafo 4.4). La decisione di interrompere l'allattamento o la terapia con Nolvadex deve essere valutata in base alle necessità di trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull' uso di macchinari

E' improbabile che NOLVADEX comprometta la capacità di guidare o usare macchinari. Tuttavia, è stata riportata fatica con l'uso di NOLVADEX e occorre prestare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari mentre tale sintomo persiste.

4.8 Effetti indesiderati

L'esperienza relativa all'uso di Nolvadex nella donna è ampia. Sebbene nell'uomo è molto più ristretta, il profilo globale degli eventi avversi appare simile, con l'eccezione degli eventi limitati al sesso femminile.

Nel trattamento a lungo termine, gli effetti collaterali segnalati sono meno frequenti o meno gravi rispetto a quelli osservati con androgeni ed estrogeni impiegati per il trattamento della stessa patologia.

Alcuni effetti collaterali sono attribuibili all'azione anti-estrogenica del farmaco: vampate di calore, perdite ematiche vaginali, secrezione vaginale e prurito vulvare.

In alcune pazienti in pre-menopausa Nolvadex sopprime il flusso mestruale.

Altri effetti collaterali di tipo generale sono rappresentati da intolleranza gastrointestinale, sensazione di capogiro, rash cutaneo e, in qualche caso, ritenzione di fluidi e alopecia.

Quando tali effetti collaterali sono gravi è possibile controllarli attraverso una semplice riduzione del dosaggio senza influenzare la risposta al trattamento. E' necessario consultare lo specialista per valutare l'opportunità del proseguimento o della sospensione del trattamento o di eventuali modifiche dello stesso.

Sono stati riportati rash cutaneo (incluse rare segnalazioni di eritema multiforme, sindrome di Steven-Johnson, vasculiti cutanee e pemfigoide bolloso) e comunemente reazioni di ipersensibilità, incluso angioedema.

Negli stadi iniziali della terapia, nei pazienti con lesioni ossee, si è sviluppata occasionalmente ipercalcemia.

All'inizio della terapia con Nolvadex si possono verificare episodi di recrudescenza sintomatologica della malattia (flare). Tali manifestazioni sono transitorie e spesso associate ad una buona risposta alla terapia.

Sono stati segnalati casi di disturbi visivi, tra cui rari casi di alterazioni corneali e comuni casi di cataratta e retinopatia.

In pazienti in trattamento con tamoxifene sono stati segnalati casi di neuropatia ottica e di neurite ottica e, in un limitato numero di casi, si è verificata cecità.

In pazienti in trattamento con Nolvadex sono stati riportati comunemente disturbi sensoriali (inclusi parestesia e disgeusia).

Sono stati segnalati fibromi uterini, endometriosi ed altre alterazioni endometriali incluso iperplasia e polipi.

In pazienti trattate con Nolvadex si è osservata piastrinopenia, generalmente limitata a valori quali 80.000 - 90.000 mm³, ma a volte anche inferiori.

Nel corso di terapia con Nolvadex è stata segnalata leucopenia talvolta associata ad anemia e/o trombocitopenia. Neutropenia, talvolta grave, è stata segnalata raramente e casi di agranulocitosi sono stati riportati raramente.

Vi è evidenza di eventi ischemici cerebrovascolari e tromboembolici, inclusi trombosi venosa profonda, trombosi microvascolare ed embolia polmonare, che si manifestano comunemente nel corso della terapia con Nolvadex. Il rischio di eventi tromboembolici risulta aumentato con l'utilizzo di Nolvadex in associazione a sostanze citotossiche.

Crampi alle gambe e mialgia sono stati comunemente riportati in pazienti in terapia con Nolvadex.

Occasionalmente sono stati riportati casi di polmonite interstiziale.

Nolvadex è stato associato a variazioni dei livelli degli enzimi epatici e a un quadro di più gravi anomalie epatiche, in alcuni casi fatali, tra cui fegato steatosico, colestasi ed epatite, insufficienza epatica, cirrosi e danno epatocellulare (compresa necrosi epatica).

Raramente è stato osservato un aumento di volume di cisti ovariche in pazienti trattate con Nolvadex. Nelle donne in trattamento con Nolvadex sono stati raramente osservati polipi della vagina.

Comunemente, può essere associato all'impiego di tamoxifene un incremento dei livelli sierici dei trigliceridi, in alcuni casi con pancreatite.

Altri effetti indesiderati riportati in letteratura sono: vertigini, cefalea, depressione, confusione, stanchezza.

In associazione al trattamento con Nolvadex è stata riportata un'incidenza non comune di carcinoma dell'endometrio e rari casi di sarcomi del corpo dell'utero (per lo più tumori maligni mulleriani misti).

Lupus eritematoso cutaneo è stato osservato molto raramente in pazienti trattate con Nolvadex.

Porfiria cutanea tarda è stata osservata molto raramente in pazienti trattate con Nolvadex.

Fatica è stata riportata molto comunemente in pazienti trattati con Nolvadex.

Reazione da rievocazione di irradiazione è stata osservata molto raramente in pazienti trattate con Nolvadex.

Dai risultati dello studio clinico NSABP P-1, un vasto studio della durata di 5 anni che ha coinvolto circa 13.000 donne ad alto rischio per insorgenza di cancro del seno che hanno assunto tamoxifene o placebo, e' emerso nelle donne trattate con il tamoxifene un aumento dell'incidenza delle seguenti reazioni avverse rispetto al gruppo di controllo:

- cancro dell'utero: adenocarcinoma endometriale (tasso di incidenza per 1000 anni/donna pari a 2,20 nel gruppo delle donne trattate contro 0,71 nel gruppo di controllo), sarcoma uterino, incluso il sarcoma misto di tipo mulleriano (tasso di incidenza per 1000 anni/donna pari a 0,17 nel gruppo delle donne trattate contro 0,00 nel gruppo di controllo);

- stroke (tasso di incidenza per 1000 anni/donna pari a 1,43 nel gruppo delle donne trattate contro 1,00 nel gruppo di controllo); embolia polmonare (tasso di incidenza per 1000 anni/donna pari a 0,75 nel gruppo delle donne trattate contro 0,25 nel gruppo di controllo).

Alcuni dei casi di tumori maligni uterini, di ictus e di embolia polmonare hanno avuto esito fatale. Nello stesso studio e' stato rilevato anche un aumento dell'incidenza di trombosi venosa profonda, formazione di cataratta, operazioni chirurgiche per cataratta.

Gli effetti indesiderati di Nolvadex sono elencati in tabella 1.

Se non diversamente specificato, le seguenti categorie di frequenza sono state calcolate in base al numero degli effetti indesiderati riportati in uno studio di Fase III condotto su 9.366 pazienti in post-menopausa, con carcinoma mammario operabile, trattate per 5 anni e se non specificato, non si è tenuto conto della frequenza all'interno del gruppo di trattamento comparativo o del fatto che il ricercatore l'abbia considerata collegata al farmaco in studio.

Tabella 1 Effetti indesiderati mostrati da Nolvadex:

Frequenza	Classificazione per sistemi e organi	Effetto indesiderato
Molto comune (≥ 10%)	Patologie gastrointestinali	• Nausea
	Disturbi del metabolismo e della nutrizione	• Ritenzione dei fluidi
	Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	• Perdite ematiche vaginali
		• Secrezione vaginale
	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	• Rash cutaneo
	Patologie vascolari	• Vampate di calore
	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	• Fatica
Comune (≥ 1% e <10%)	Patologie del sistema emolinfopoietico	• Anemia
	Patologie dell'occhio	• Cataratta • Retinopatia

Disturbi del sistema immunitario	• Reazioni di ipersensibilità
Esami diagnostici	• Trigliceridi elevati
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	• Crampi alle gambe
	• Mialgia
Tumori benigni, maligni e non specificati	• Fibromi uterini
Patologie del sistema nervoso	• Eventi cerebrovascolari ischemici
	• Mal di testa
	• Capogiri
	• Disturbi sensoriali (inclusi parestesia e disgeusia)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	• Prurito vulvare
	• Alterazioni endometriali (inclusi iperplasia e polipi)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	• Alopecia
Patologie gastrointestinali	• Vomito
	• Diarrea
	• Costipazione
Patologie epatobiliari	• Variazioni dei livelli degli enzimi epatici
	• Fegato steatosico
Patologie vascolari	• Eventi tromboembolici (inclusi trombosi venosa profonda, trombosi microvascolare ed embolia polmonare)
Non comune (≥ 0.1% e <1%)	Patologie del sistema emolinfopoietico
	• Trombocitopenia
	• Leucopenia
	Patologie dell'occhio
	• Disturbi visivi
	Patologie gastrointestinali
	• Pancreatite
	Disturbi del metabolismo e della nutrizione
	• Ipercalcemia (in pazienti con metastasi ossee)
	Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)
	• Cancro endometriale
	Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
	• Polmonite interstiziale
	Patologie epatobiliari
	• Cirrosi al fegato
Raro (≥0.01% e <0.1%)	Patologie del sistema emolinfopoietico
	• Neutropenia ^a
	• Agranulocitosi ^a
	Patologie dell'occhio
	• Alterazioni corneali
	• Neuropatia ottica ^a
	Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)
	• Sarcoma uterino (per lo più tumori maligni mulleriani misti) ^a
	• Polipi della vagina

	Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	• Recrudescenza tumorale ^a
		• Endometriosi
		• Gonfiamento delle cisti ovariche ^a
	Patologie del sistema nervoso	• Neurite ottica
	Patologie epatobiliari	• Epatite
		• Colestasi ^a
		• Anomalie epatiche ^a
		• Danno epatocellulare ^a
		• Necrosi epatica ^a
	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	• Angioedema
		• Sindrome di Steven-Johnson ^a
		• Vasculiti cutanee ^a
		• Pemfigoide bolloso ^a
		• Eritema multiforme ^a
Molto Raro (<0.01%)	Tessuto cutaneo e sottocutaneo	• Lupus eritematoso cutaneo ^b
	Patologie congenite, familiari e genetiche	• Porfiria cutanea tarda ^b
	Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	• Reazione da rievocazione di irradiazione ^b

^a Questo effetto indesiderato non è stato riportato nei soggetti trattati con tamoxifene (n = 3094) nel suddetto studio. Tuttavia è stato riportato in altri studi o è stato tratto da altre fonti. La frequenza è stata calcolata usando il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% per la stima puntuale (basato su 3/X, dove X rappresenta il totale del campione, ad es. 3094). Questa è calcolata come 3/3094 che equivale alla categoria di frequenza "raro".

^b L'evento non è stato osservato in altri studi clinici principali. La frequenza è stata calcolata usando il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% per la stima puntuale (basato su 3/X, dove X rappresenta il totale del campione di 13.357 pazienti negli studi clinici principali). Questa è calcolata come 3/13.357 che equivale alla categoria di frequenza "molto raro".

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è

richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Teoricamente un sovradosaggio dovrebbe manifestarsi con un'esaltazione degli effetti collaterali di tipo antiestrogenico.

Studi condotti in animali da esperimento hanno dimostrato che un sovradosaggio elevato (100-200 volte la dose giornaliera consigliata) può provocare effetti di tipo estrogenico.

In letteratura, è stato riportato che Nolvadex, somministrato a dosi parecchie volte quella standard, potrebbe essere associato ad un prolungamento dell'intervallo QT dell'ECG.

Non esiste un antidoto specifico per il trattamento dei casi di sovradosaggio, che pertanto deve essere sintomatico.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti ormonali e sostanze correlate.

Antiestrogeni.

Codice ATC: L02BA01

Nolvadex (tamoxifene) è un farmaco non steroideo, derivato del trifeniletilene, che mostra un complesso spettro di effetti farmacologici antiestrogenici e simil-estrogenici nei diversi tessuti.

Nelle pazienti con carcinoma mammario, a livello del tumore, il tamoxifene agisce principalmente come un antiestrogeno, inibendo il legame dell'estrogeno al recettore estrogenico.

Nell'esperienza clinica, è riconosciuto che il tamoxifene induce riduzione dei livelli ematici di colesterolo totale e delle lipoproteine a bassa densità nell'ordine del 10-20% nelle donne in post-menopausa. Inoltre, è stato riportato che il tamoxifene induce il mantenimento della densità minerale ossea nelle donne in post-menopausa.

Negli studi clinici in cui Nolvadex (tamoxifene) è stato utilizzato in pazienti con carcinoma prostatico, come terapia profilattica, in combinazione con un antiandrogeno, si è osservata una significativa riduzione della ginecomastia e della mastalgia rispetto ai pazienti che sono stati trattati con il solo antiandrogeno.

Si è inoltre osservato che Nolvadex è efficace anche nel trattamento della ginecomastia e della mastalgia comparse in pazienti in terapia con antiandrogeni.

Nei pazienti in cui la ginecomastia e la mastalgia sono comparse dopo la sospensione di Nolvadex, la reintroduzione del trattamento è risultata efficace.

In questi studi Nolvadex è stato somministrato per la durata massima di un anno, senza evidenza di alcun effetto avverso sul controllo del tumore prostatico valutato mediante il dosaggio del PSA. Non sono disponibili dati a lungo termine.

E' stato condotto uno studio non controllato con un gruppo eterogeneo con 28 bambine di età compresa tra 2 e 10 anni, affette dalla sindrome di McCune Albright (MAS), trattate con 20 mg una volta al giorno per un periodo di tempo fino a 12 mesi. Tra le pazienti che avevano segnalato sanguinamento vaginale nel periodo antecedente lo studio, il 62% (13 pazienti su 21) non ha riscontrato sanguinamento vaginale per un periodo di 6 mesi e il 33% (7 su 21) per tutta la durata dello studio. Il volume medio dell'utero è risultato aumentato dopo 6 mesi di trattamento e raddoppiato al termine dello studio durato un anno. Quest'osservazione è in linea con le proprietà farmacodinamiche del tamoxifene, ma non è stata stabilita una relazione causale (vedere paragrafo 4.4). Non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine nei bambini. In particolare, non è stato studiato l'effetto a lungo termine del tamoxifene sulla crescita, sulla pubertà e sullo sviluppo in generale.

La forma polimorfica del CYP2D6 può essere associata alla variabilità della risposta clinica al tamoxifene. Lo stato di metabolizzatore lento può essere associato con una risposta ridotta. Non sono stati ancora completamente chiariti gli effetti di tali osservazioni nel trattamento dei metabolizzatori lenti del CYP2D6 (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

Genotipo CYP2D6

I dati clinici a disposizione suggeriscono che i pazienti omozigoti per gli alleli non funzionali del CYP2D6, possono mostrare un'efficacia ridotta del trattamento del cancro al seno con tamoxifene. Gli studi disponibili sono stati eseguiti principalmente in donne in post-menopausa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nolvadex dopo somministrazione orale è rapidamente assorbito. La concentrazione sierica massima viene raggiunta tra 4 e 7 ore. Le concentrazioni allo stato di equilibrio (steady state - circa 300 ng/ml) vengono raggiunte dopo 4 settimane a 40 mg/die.

Il farmaco dimostra un elevato legame all'albumina plasmatica (> 99%). Viene metabolizzato per idrossilazione, demetilazione e coniugazione dando origine a numerosi metaboliti che hanno un profilo farmacologico simile a quello del farmaco immodificato e che contribuiscono all'effetto terapeutico.

Il tamoxifene è metabolizzato, prevalentemente a livello del CYP3A4, in N-desmetiltamoxifene; quest'ultimo viene ulteriormente metabolizzato a livello del CYP2D6 al metabolita attivo endoxifene. Nei pazienti con carenza dell'enzima CYP2D6, le concentrazioni di endoxifene sono approssimativamente inferiori del 75% rispetto a quelle in pazienti con un'attività normale del CYP2D6. Una simile

riduzione dei livelli di endoxifene in circolo si ha anche con la somministrazione di potenti inibitori del CYP2D6.

L'escrezione del tamoxifene avviene principalmente per via fecale e un'emivita di eliminazione è stata calcolata pari a circa 7 gg per il farmaco immodificato mentre per l'N-desmetiltamoxifene, il principale metabolita in circolo, è risultata pari a 14 gg.

In uno studio condotto su bambine di età compresa tra 2 e 10 anni, affette dalla sindrome di McCune Albright (MAS), trattate con 20 mg di tamoxifene una volta al giorno per un periodo di tempo fino a 12 mesi sono stati osservati, rispetto agli adulti, una riduzione della clearance età dipendente e un aumento dell'esposizione (AUC) con valori fino al 50% superiori nelle pazienti più giovani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In una serie di test di mutagenesi in vitro e in vivo il tamoxifene non si è dimostrato mutageno. Tamoxifene è risultato genotossico in test di genotossicità in vitro e in vivo nel roditore. In studi a lungo termine con tamoxifene sono stati riportati tumori delle gonadi nel topo e tumori epatici nel ratto; non è stata stabilita la rilevanza clinica di queste osservazioni. Informazioni aggiuntive riguardanti la sua prescrizione sono riportate nel paragrafo 4.6.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato, amido di mais, gelatina, croscarmellosa sodica, magnesio stearato, ipromellosa, macrogol 300, titanio diossido.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare al riparo dalla luce e a temperatura non superiore a +30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di nylon orientato - alluminio - PVC/alluminio

Nolvadex 10 mg compresse rivestite con film: 30 compresse

Nolvadex 20 mg compresse rivestite con film: 20 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca S.p.A.

Palazzo Ferraris

Via Ludovico il Moro 6/C

Basiglio (MI)

8 NUMERI DELL' AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nolvadex 10 mg compresse rivestite con film: AIC 023362039

Nolvadex 20 mg compresse rivestite con film: AIC 023362041

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Nolvadex 10 mg compresse rivestite con film

Data della prima autorizzazione: agosto 1976

Data del rinnovo più recente: dicembre 2009

Nolvadex 20 mg compresse rivestite con film

Data della prima autorizzazione: ottobre 1985

Data del rinnovo più recente: dicembre 2009

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO: