

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tadex 10 mg tabletit

Tadex 20 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää tamoksifeenisitraattia vastaten 10 mg tai 20 mg tamoksifeenia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 40,0 mg (10 mg tabl.) tai 103,1 mg (20 mg tabl.).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

10 mg tabletti: Valkoinen, pyöreä, kupera, päällystämätön tabletti tunnuksena toisella puolella 10, Ø 6 mm.

20 mg tabletti: Valkoinen, pyöreä, kupera, päällystämätön tabletti, tunnuksena toisella puolella 20, Ø 9 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rintasyöpä

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vuorokausiannos on yleensä 20 mg. Annos voidaan nostaa 40 milligrammaan vuorokaudessa, mutta siitä ei ole osoitettu olevan lisähyötyä. 40 mg:n vuorokausiannos voidaan ottaa joko kerta-annoksena tai jaettuna kahteen osa-annokseen. Vuorokausiannos ei saa ylittää 40 mg.

Tamoksifeenihoito on yleensä pitkäkestoinen, ja hoitoa valvoo onkologiaan erikoistunut lääkäri. Hoitovaste saavutetaan yleensä vasta 2–3 kuukautta kestäneen lääkityksen jälkeen. Hoitoa jatketaan niin kauan kuin suotuisa vaste on todettavissa.

Rintasyövän adjuvanttihoidon suositeltava enimmäisaika tamoksifeenilla on 5 vuotta.

Tamoksifeenihoiton optimaalista kestoa ei ole osoitettu.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäät rintasyöpäpotilaat ovat käyttäneet samanlaisia tamoksifeeniannoksia ja joillekin näistä potilaista sitä on käytetty ainoana hoitona.

Pediatriiset potilaat

Tamoksifeenin käyttöä lapsilla ei suositella, koska tamoksifeenin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu lapsilla.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

- Tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Raskaus ja imetys
- Samanaikainen anastrosoolilääkitys (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tamoksifeeni voi lisätä riskiä tromboembolisiin tapahtumiin kuten aivohalvaukseen, syvään laskimotukokseen, aivolaskimotromboosiin, syvään laskimotulehdukseen ja keuhkoemboliaan. Ennen hoidon aloittamista pitää huolellisesti selvittää, onko rintasyöpöpotilaalla itsellään tai hänen sukulaisillaan ollut laskimoveritulppia. Vakava ylipaino, korkea ikä ja muut laskimoveritulppien riskitekijät pitää selvittää. Mikäli on viitteitä protromboottisesta riskistä, potilaalta on tutkittava trombofiiliset tekijät. Potilaita, joilla on trombofiilisiä tekijöitä, pitää neuvoa tromboosin riskiin liittyen. Päätöksen käyttää tamoksifeenia näillä potilailla tulee perustua potilaan kokonaisriskiin. Pitkäaikainen antikoagulaatiohoito voi olla perusteltua joillekin rintasyöpöpotilaille, joilla on useita laskimoveritulpan riskitekijöitä.

Potilaita pitää neuvoa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos heillä ilmenee tromboembolisiin tapahtumiin tai flebiittiin viittaavia oireita. Tamoksifeenin käyttö on keskeytettävä välittömästi ja aloitettava asianmukaiset toimenpiteet, jos tromboembolisiin tapahtumiin tai flebiittiin viittaavaa esiintyy. Rintasyöpöpotilailla, joita hoidetaan tamoksifeenillä, päätös tamoksifeenihoidon uudelleenaloittamisesta pitää tehdä ottaen huomioon potilaan kokonaisriski. Joillain potilailla tamoksifeenihoidon jatkaminen profylaktisen antikoagulaatiohoidon kanssa voi olla perusteltua.

Laskimotromboemolian riski on tavallista suurempi samanaikaisen solunsalpaajahoidon yhteydessä (ks. kohta 4.5).

Tamoksifeenia pitää käyttää varoen, jos potilaalla on leukopenia tai trombosytopenia (ks. kohta 4.8). Säännöllinen veren kuvan ja trombosyyttiarvojen seuraaminen voi olla tarpeen.

Tamoksifeenihoito aiheuttaa menstuaation estymisen tai epäsäännöllisen menstuaation premenopausaalisilla rintasyöpöpotilaille.

Kohdun limakalvon muutoksia kuten endometrioosia, hyperplasiaa, polyyppeja, syöpää ja kohdun runko-osan sarkoomaa (lähinnä pahanlaatuisia sekamuotoisia Müllerian kasvaimia) on ilmennyt tamoksifeenihoidon yhteydessä. Taustalla oleva mekanismi on tuntematon, mutta muutokset saattavat liittyä tamoksifeenin estrogeenin kaltaisiin vaikutuksiin. Tamoksifeenia käyttävä tai aiemmin käyttänyt potilas, jolla ilmenee epätavallisia gynekologisia oireita, erityisesti emättimen verenvuotoa, valkovuotoa, eritteitä tai epäsäännöllisiä kuukautisia, kipua tai paineen tunnetta lantiossa, on syytä tutkia viipymättä.

Jos potilaan kohtua ei ole poistettu, kohdun limakalvon mahdolliset muutokset tarkastetaan vuosittaisessa gynekologisessa tutkimuksessa. Lääkäri päättää tutkimusten toistumistiheydestä, jos potilaalla on etäpesäkkeitä.

Joitakin toisia primaarisia kasvaimia, jotka esiintyivät muualla kuin kohdun limakalvossa ja kontralateraalissa rinnassa, on raportoitu rintasyövän tamoksifeenihoidon jälkeen kliinisissä kokeissa. Niiden syy-yhteyttä tai kliinistä merkitystä ei ole todettu.

Tamoksifeenihoidon ensimmäisten viikkojen aikana potilaita, joilla on luometastaaseja, on syytä tarkkailla mahdollisen hyperkalsemian toteamiseksi. Munuaisten kalsiumineritystä vähentävät

lääkeaineet, kuten esim. tiatsididiureetit, saattavat lisätä hyperkalsemian riskiä. Jos hyperkalsemia todetaan, tila on hoidettava asianmukaisesti. Vaikeissa tapauksissa tamoksifeenihoito on lopetettava. Hoidon aikana tulee määrittää säännöllisesti seerumin kalsiumpitoisuus.

Tamoksifeenihoiton alussa potilaan tulee käydä silmätutkimuksessa. Muut samanaikaiset lääkitykset, jotka lisäävät silmäsairauksien (esim. retinopatian) riskiä, pitää huomioida. Näköhäiriöitä, kuten sarveiskalvomuutoksia, kaihia ja retinopatiaa on raportoitu esiintyneen tamoksifeenihoitoa saavilla potilailla. Jos hoidon aikana ilmenee muutoksia silmissä (kaihi, verkkokalvo- tai sarveiskalvomuutoksia), silmät tulee tutkia välittömästi. Tamoksifeenipotilaiden silmät on syytä tarkastaa säännöllisesti myös silmänpohjatutkimuksin. Useimmat hoidon aikana ilmaantuneet silmämuutokset ovat parantuneet kun tamoksifeenihoito on lopetettu.

Myöhäisten mikrokirurgisten rintarekonstruktioleikkausten yhteydessä tamoksifeeni voi suurentaa mikrovaskulaaristen kielekekomplikaatioiden riskiä.

Tamoksifeenin hepatokarsinogeenisuudesta on raportoitu jyrksijöillä tehdyissä pitkäaikaisissa karsinogeenisuustutkimuksissa. Maksakarsinoomatapauksia on todettu myös kliinisissä tamoksifeenitutkimuksissa. Eräiden tutkimustulosten perusteella on epäilty myös gastrointestinaalisyyöpien esiintyvyyden lisääntyneen rintasyöpäpotilailla tamoksifeenihoiton yhteydessä. Tamoksifeenihoitossa olevien potilaiden maksa-arvoja on syytä seurata säännöllisesti. Myös seerumin triglyseridipitoisuuksien määrittämistä tulisi harkita.

Kirjallisuudessa on osoitettu CYP2D6-entsyymin suhteen hitailla metaboloijilla olevan alentuneita tamoksifeenin tärkeimmän aktiivisen metaboliitin, endoksifeenin plasmapitoisuuksia (ks. kohta 5.2). Samanaikainen lääkitys CYP2D6-entsyymiä estävällä lääkkeellä saattaa johtaa alentuneeseen endoksifeenipitoisuuteen. Tästä syystä voimakkaita CYP2D6-estäjiä (esim. paroksetiini, fluoksetiini, kinidiini, sinakalseetti, bupropioni) tulee välttää tamoksifeenihoiton aikana aina kun se on mahdollista (ks. kohdat 4.5. ja 5.2.).

Sädehoidon myöhäisreaktioita (ihoreaktioita) on raportoitu hyvin harvoin tamoksifeenia käyttävillä potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa. Reaktio korjaantuu yleensä kun hoito keskeytetään väliaikaisesti, ja hoidon uudelleenaloittaminen voi aiheuttaa miedomman reaktion. Tamoksifeenihoitoa jatkettiin useimmissa tapauksissa.

Apuaineet

Valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tamoksifeenin käyttöä samaan aikaan verihiutaleiden aggregaatiota estävien lääkkeiden kanssa ei suositella, ettei verenvuotoriski kasva mahdollisen trombosytopeenisen vaiheen aikana.

Kun tamoksifeenia käytetään samanaikaisesti varfariinin tai muun kumariiniantikoagulantin kanssa, veren hyytymistä estävä vaikutus voi voimistua merkittävästi, sillä varfariinin metabolia maksan kautta estyy. Kun näiden lääkkeiden yhteiskäyttö on välttämätöntä, veren hyytymistekijöitä tulee seurata huolellisesti etenkin hoidon alkuvaiheessa.

Munuaisten kalsiumineritystä vähentävät lääkeaineet, kuten esim. tiatsididiureetit, saattavat lisätä hyperkalsemian riskiä.

Kahdessa tapauksessa tamoksifeenin ja tegafuurin yhteiskäytön on raportoitu aiheuttaneen kroonista

aktiivia hepatiittia ja maksakirroosia.

Kun tamoksifeenia käytetään samanaikaisesti sytotoksisten aineiden kanssa, tromboemboliatapausten, kuten syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian riski kasvaa. Kasvaneen laskimotukoksen riskin takia tromboosiestohoitoa pitää harkita näille potilaille kemoterapian ajaksi.

Tamoksifeeni metaboloituu pääasiassa CYP3A4-isoentsyymien välityksellä. Tamoksifeenia pitää käyttää varoen yhdessä tunnetusti CYP3A4-isoentsyymiä indusoivien (esim. rifampisiini) tai estävien aineiden kanssa.

Tamoksifeenin käyttö yhdessä mitomysiinin kanssa lisää riskiä hemolyyttisüreemiseen oireyhtymään, anemiaan ja trombosytopeniaan. Samanaikaista käyttöä pitäisi välttää.

Farmakokineettinen yhteisvaikutus CYP2D6-estäjien kanssa alentaa kirjallisuuden mukaan tamoksifeenin yhden aktiivisimman metaboliitin, endoksifeenin, plasmapitoisuutta 65–75 %. Joissakin tutkimuksissa on raportoitu tamoksifeenin tehon alentuneen yhteiskäytössä joidenkin selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (esim. paroksetiini) kanssa. Viitteitä lisääntyneeseen rintasyöpään liittyvän kuolleisuuden riskiin on raportoitu käytettäessä samanaikaisesti näitä lääkevalmisteita. Koska tamoksifeenin alentunutta tehoa ei voida poissulkea, yhteiskäyttöä voimakkaiden CYP2D6-estäjien (esim. paroksetiini, fluoksetiini, kinidiini, sinakalseetti, bupropioni) kanssa tulee välttää aina kun se on mahdollista.

Tamoksifeenin ja anastrotsolin yhteiskäytön ei ole osoitettu parantavan hoidon tehoa pelkkään tamoksifeenihoitoon verrattuna (ks. kohta 4.3).

Aromataasin estäjä letrotsolin pitoisuudet plasmassa vähenivät 37 %, kun sitä käytettiin samaan aikaan tamoksifeenin kanssa.

Hormonivalmisteita ei tulisi käyttää tamoksifeenihoiton aikana, ei etenkin estrogeenia sisältäviä valmisteita (esim. ehkäisytabletit), sillä samanaikainen käyttö saattaa heikentää kummankin valmisteen tehoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Tamoksifeeni voi vähentää kuukautisia premenopausaalisilla naisilla (ks. kohta 4.8). Ks. prekliinisten tutkimusten tuloksia kohdassa 5.3.

Raskaus

Tamoksifeenia ei pidä käyttää raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Pieni määrä keskenmenoja, epämuodostumia ja sikiökuolemia on raportoitu tamoksifeenia käyttäneillä naisilla. Syy-yhteyttä tamoksifeeniin ei ole osoitettu.

Ennen hoidon aloittamista on varmistettava, ettei potilas ole raskaana. Potilas ei saisi myöskään tulla raskaaksi hoidon aikana tai 2 kuukauden kuluessa sen päättymisestä. Raskauden ehkäisyyn tulee käyttää muuta ehkäisymenetelmää kuin hormonaalista ehkäisyä.

Naisille on kerrottava sikiölle mahdollisesti aiheutuvasta riskistä, jos raskaus alkaa tamoksifeenihoiton aikana tai kahden kuukauden aikana hoidon lopettamisesta.

Prekliiniset tiedot, ks. kohta 5.3.

Imetys

Tamoksifeenia ei saa käyttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Käytettäessä 20 mg:n tamoksifeeniannosta kahdesti päivässä maidon erityyminen estyy ihmisillä. Lisäksi ei tiedetä, erittykö

tamoksifeeni ihmisellä maitoon.

Kun päätetään, lopetetaanko tamoksifeenilääkitys vai imettäminen, on otettava huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja tamoksifeenihoidon hyödyt naiselle.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia tamoksifeenin vaikutuksesta ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita ei ole tehty.

Ajaessa ja koneita käyttäessä on otettava huomioon, että tamoksifeeni voi heikentää näköä ja aiheuttaa heikotusta.

4.8 Haittavaikutukset

Tamoksifeenin antiestrogeenivaikutuksesta johtuvia haittavaikutuksia ovat olleet kuumat aallot, emätinverenvuoto tai -erite, pahoinvointi, oksentelu, häpykutina, ihottumat ja kuiva iho. Jalkojen lihaskramppeja on ilmennyt tamoksifeenihoidon yhteydessä.

Aivoverenkiertohäiriöiden ja tromboembolisten tapahtumien, kuten syvän laskimoveritulpan ja keuhkoembolian, lisääntyneestä esiintyvyydestä tamoksifeenihoidon aikana on olemassa näyttöä.

Erilaisten kohdun limakalvon muutosten, kuten hyperplasian, polyyppien ja syövän esiintyvyyden on raportoitu lisääntyneen pitkäaikaisen tamoksifeenihoidon yhteydessä.

Jos haittavaikutukset ovat vaikeita, annoksen laskeminen (ei matalammaksi kuin 20 mg/päivä) voi helpottaa haittavaikutusten hallintaa vaikuttamatta sairauden hallintaan. Jos haittavaikutukset eivät helpota annoksen laskemisen jälkeen, hoito saatetaan joutua lopettamaan.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Hyvän ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)		Muutokset kohdun limakalvossa, esim. liikakasvu, polyyppit *, kohdun fibroomat*, endometrioosi*, kohdun limakalvon neoplasia	Kohdun limakalvon syöpä*	Kohdun sarkooma (lähinnä pahanlaatuinen sekamuotoinen Müllerin kasvain)*, munasarjakysta premenopausaalisilla naisilla, kasvaimen aktivoituminen, kipu kasvaimen kohdalla	
Veri ja imukudos		Anemia, leukopenia *	Trombosytopenia (arvot yleensä $80 - 90 \times 10^9/l$, joskus vähemmän)*	Agranulosytoosi neutropenia	Vaikea neutropenia, pansytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Nesteretentio	Seerumin triglyseridiarvojen suureneminen	Hyperkalsemia (tavallisesti hoitoa aloitettaessa potilailla, joilla on		Vaikea hypertriglyseridemia

			luumetastaaseja)*, pankreatiitti		
Hermosto		Heikotus, päänsärky	Heitehuimaus		
Psyykkiset häiriöt				Masentuneisuus, sekavuus, unettomuus	
Silmät		Näköhäiriöt, kuten kaihi (riski kasvaa, mitä pidempään hoito jatkuu), verkkokalvomuutokset*		Optikusneuropatia, näköhermon tulehdus, näön heikkeneminen, näköhäiriöt, verkkokalvon surkastuma, näköhermon surkastuma, sarveiskalvomuutokset*	
Verisuonisto		Lisääntynyt tromboflebiitti- ja tromboemboliaaltuus, tromboemboliset komplikaatiot, esim. keuhkoembolia ja syvä laskimotukos (esiintyvyys on tavallista yleisempää samanaikaisen solunsalpaajahoidon aikana)*, iskeemiset aivoverenkiertohäiriöt, aivoverisuonitukos, syvä laskimotulehdus		Aivohalvaus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Interstitiaali pneumonia, yskä	
Ruuan sulatuselimestö	Pahoinvointi	Oksentelu, vatsakipu, ummetus, ripuli, ruokahaluttomuus			
Maksa ja sappi		Maksan entsyymiarvojen muutokset, rasvamaksa	Maksakirroosi	Kolestaasi ja maksatulehdus, keltaisuus, maksan vajaatoiminta, maksasoluvaurio, maksanekroosi	
Iho ja ihonalainen	Ihottuma	Kuiva iho, alopecia,	Hikoilu	<i>Erythema</i>	Ihon <i>lupus</i>

kudos		yliherkkyysoireet		<i>multiforme,</i> Stevens-Johnsonin oireyhtymä, <i>pemphigoides</i> <i>bullosus,</i> ihovaskuliitti, hiusten oheneminen, angioedeema	<i>erythematosus</i>
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lisääntynyt luukipu (hoidon alussa) jalkakramppit,	Myalgia		
Sukupuolielimet ja rinnat	Kuumat aallot, kuukautisten väheneminen (premenopausaalisilla naisilla)*, erite emättimestä* emätinverenvuoto,	Häpykutina, amenorrhea, epäsäännöllinen menstruaatio			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Painon nousu, turvotus,	Huonovointisuus, tihentynyt virtsaamistarve, alaraajojen jäykkyys	
Syynnäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt					Krooninen ihoporfyria
Vammat ja myrkytykset					Sädehoidon myöhäisreaktio*

*) Lisätietoa kohdassa 4.4

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Teoriassa yliannostuksen voidaan olettaa aiheuttavan antiestrogenisten haittavaikutusten lisääntymistä. Spesifistä vasta-ainetta ei ole, joten hoito on symptomattista.

Kirjallisuudessa on raportoitu, että moninkertaisesti normaaliannosta suuremmat tamoksifeeniannokset ovat aiheuttaneet QT-ajan pidentymistä EKG:ssa.

Eläinkokeissa on todettu, että erittäin suuret yliannokset (100–200 kertaa suositeltu vuorokausiannos) saattavat aiheuttaa estrogeenisia vaikutuksia.

Kun vuorokausiannos oli vähintään 160 mg/m², todettiin muutoksia EKG:ssä (QT-ajan pidentyminen), ja kun annos oli vähintään 300 mg/m², todettiin neurotoksisia vaikutuksia (vapina, hyperrefleksia, horjuva kävely, heitehuimaus).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat, endokrinologiset lääkkeaineet, antiestrogeenit, ATC-koodi: L02BA01.

Tamoksifeeni on ei-steroidinen antiestrogeeninen lääkeaine, jota käytetään rintasyövän hoitoon. Se sitoutuu spesifisesti soluliman estrogeenireseptoreihin kilpaillen reseptoripaikasta estrogeenin kanssa. Tamoksifeenireseptorikompleksilla ei ole DNA-synteesiä stimuloivaa vaikutusta, kuten on estrogeenireseptorikompleksilla. Näin ollen solun replikaatio estyy ja tuumorisolukko vähenee solujen normaalin kuoleman johdosta.

Tamoksifeenilla on erilaisia estrogeenin antagonistin ja agonistin kaltaisia farmakologisia vaikutuksia eri kudoksissa. Rintasyövän yhteydessä tamoksifeeni vaikuttaa kasvaintasolla pääasiassa antiestrogeenisesti. Lisäksi tamoksifeenilla on estrogeenin tyyppisiä vaikutuksia useisiin elinjärjestelmiin, kuten kohdun limakalvoon, luuhun ja veren rasva-arvoihin.

Tamoksifeeni on osoittautunut tehokkaaksi lääkkeeksi leikkauksen tai ooforektomian jälkeen uusiutuneen rintasyövän hoidossa tai tapauksissa, joissa leikkaus ei ole mahdollinen. Tamoksifeenia voidaan käyttää ensisijaisesti postmenopausaalisten potilaiden estrogeeniposiitiivisen rintasyövän hoidossa. Viime vuosina on kuitenkin havaittu, että tamoksifeenia voidaan myös käyttää ooforektomian tai munasarjojen sädehoidon vaihtoehtona premenopausaalisilla potilailla.

Tamoksifeenin kliinisen vasteen vaihtelu saattaa liittyä CYP2D6 polymorfiaan. Hitailta metaboloijilla lääkeväste saattaa olla alentunut. Hoidon vaikutusta CYP2D6:n suhteen hitailla metaboloijilla ei ole täysin selvitetty (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2).

CYP2D6 genotyyppi

Käytettävissä oleva kliininen aineisto viittaa siihen, että tamoksifeenin vaste rintasyövän hoidossa saattaa olla alentunut toimimattomien CYP2D6-alleelien suhteen homotsygooteilla potilailla.

Saatavilla olevat tutkimukset on pääasiassa tehty postmenopausaalisilla naisilla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tamoksifeeni imeytyy hyvin suun kautta annettuna. Huippupitoisuudet seerumissa saavutetaan 4–7 tunnin kuluttua annostelusta.

Jakautuminen

Tamoksifeeni sitoutuu suurelta osin (> 99-prosenttisesti) seerumin albumiiniin. Tamoksifeenia ja sen metaboliitteja kerääntyy maksaan, keuhkoihin, aivoihin, haimaan, ihoon ja luihin. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan noin neljän viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

Biotransformaatio

Tamoksifeeni metaboloituu pääosin CYP3A4-reittiä N-desmetyyli-tamoksifeeniksi ja edelleen CYP2D6-reittiä toiseksi aktiiviseksi metaboliitiksi, endoksifeeniksi. Potilailla, joilta CYP2D6-entsyymi puuttuu, endoksifeenipitoisuudet ovat noin 75 % matalammat kuin potilailla, joilla on normaali CYP2D6 aktiivisuus. Lääkitys voimakkaalla CYP2D6-estäjällä vähentää endoksifeenipitoisuutta vastaavan suuruisesti.

Tamoksifeenin päämetaboliitti on N-desmetyylitamoksifeeni.

Eliminaatio

Tamoksifeenin puhdistuma on kaksivaiheinen, jakautumisvaiheen puoliintumisaika on noin 11 tuntia jota seuraa hidas 7 päivää kestävä eliminaation puoliintumisaika. N-desmetyylitamoksifeenin

puoliintumisaika on 14 päivää. Lääkeaine erittyy pääasiassa konjugaatteina ulosteeseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kroonisia toksisuustutkimuksia on tehty rotilla ja hiirillä aina 15 kuukauteen saakka. Näissä eläintutkimuksissa todettiin lisääntymiselimissä histopatologisia muutoksia, joiden voidaan katsoa johtuvan tamoksifeenin farmakologista ominaisuuksista. Muutokset olivat korjaantuvia. Lisäksi kaihini yleisyys lisääntyi.

Tamoksifeenia on tutkittu useissa *in vitro*- ja *in vivo* -kokeissa, eikä sen ole todettu olevan mutageeninen. Tamoksifeenin on joissakin *in vitro* -kokeissa ja jyrsijöillä tehdyissä *in vivo* -genotoksisuuskoeteissa todettu olevan genotoksinen maksan aktivaation jälkeen.

Naarasrotilla tamoksifeeni esti ovulaatiota ja lisääntymiskiertoa. Tamoksifeenihoiton keskeyttämisen jälkeen, hedelmällisyys palautui viikkojen kuluessa. Aiemmin tamoksifeenilla hoidettujen emojen poikasissa ei havaittu vaikutuksia kehitykseen tai lisääntymiskykyyn.

Pitkäaikaistutkimuksissa hiirille ilmaantui kasvaimia sukupuolirauhasiin ja rotille maksaan. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tiedetä. Eläintutkimuksista ja kliinisistä raporteista on saatu viitteitä siitä, että kohdun limakalvon kasvainten riski lisääntyy.

Useilla lajeilla tehdyissä sikiötoksisuustutkimuksissa ei havaittu teratogeenisuutta. Kaneilla sikiökuolleisuutta esiintyi hoitoannostusta vastaavia annoksia käytettäessä. Tamoksifeeni estää hedelmöittyneen munasolun kiinnittymistä kohdun limakalvoon pieninä pitoisuuksina ja aiheuttaa keskenmenoja rotilla ja kaneilla vuorokausiannoksilla, jotka ylittivät 2 mg/kg.

Hiirillä kohdunsisäinen altistuminen tamoksifeenille ja rotilla ja hiirillä vastasyntyneiden tamoksifeenihoito sai aikaan pysyviä muutoksia naaraiden sukupuolielimissä. Myös aikuisilla naaraseläimillä ilmeni palautuvia muutoksia lisääntymiselimissä pitkäkestoisen hoidon yhteydessä, kun käytetyt vuorokausiannokset ylittivät 0,05 mg/kg. Urosrotilla tamoksifeeni vähensi kivesten painoa ja heikensi spermatogeneesiä sekä lyhyt- että pitkäkestoisen hoidon jälkeen. Jyrsijämalleissa, joissa tutkittiin sikiöaikaista lisääntymiselinten kehitystä, tamoksifeeni aiheutti samankaltaisia muutoksia kuin estradioli, etinyyliestradioli, klomifeeni ja dietyylitilbestroli (DES). Vaikka näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tiedetä, jotkut näistä muutoksista, erityisesti vaginaalinen adenoosi, ovat samanlaisia kuin sikiöaikana DES:lle altistuneissa nuorissa naisissa havaitut muutokset. Näillä naisilla on 1:1000 riski saada emättimen tai kohdunkaulan kirkassoluinen adenokarsinooma. Vain hyvin vähän nuoria naisia on altistunut sikiöaikana tamoksifeenille eikä kohdunkaulan vaginaalista adenoosia tai kirkassoluista adenokarsinoomaa ole raportoitu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maissitärkkelys
Laktoosimonohydraatti
Povidoni
Magnesiumstearaatti
Natriumitärkkelysglykolaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 C°) poissa lasten ulottuvilta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Valkoinen polyeteenipullo; 100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10 mg tabletti: 8748

20 mg tabletti: 9128

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10 mg tabletti:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.5.1984

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.10.2007

20 mg tabletti:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.10.1985

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.10.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.11.2020