

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TAMOFEN 10 mg tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 15,2 mg tamoksifeenisitraattia, joka vastaa 10 mg:aa tamoksifeenia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä, kuperia tabletteja, joissa on toisella puolella jakouurre ja toisella puolella merkintä T10. Halkaisija 7 mm, korkeus n. 3 mm, paino 120 mg.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Rintasyövän hoito

### 4.2 Annostus ja antotapa

Tamoksifeenin suositeltu vuorokausiannos on 20 mg ja se voidaan ottaa joko kerta-annoksena tai jaettuna kahteen osa-annokseen. Vuorokausiannos voidaan nostaa korkeintaan 40 mg:aan, vaikka suuremmilla annoksilla ei ole osoitettu olevan lisähyötyä. Maksimivuorokausiannos ei saa ylittää 40 mg.

Tamoksifeenihoito on yleensä pitkäkestoinen, ja hoitoa valvoo onkologiaan erikoistunut lääkäri. Rintasyövän liitännäishoidossa hoidon kestoksi suositellaan korkeintaan 5 vuotta. Tamofen-hoidon optimaalista kestoä ei ole osoitettu.

Tabletit tulee niellä kokonaisina ruokailun yhteydessä riittävän nestemäärän kera (esim. lasillinen vettä).

### *Pediatriset potilaat*

Tamoksifeenin käyttöä lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

### *Iäkkäät potilaat*

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

### 4.3 Vasta-aiheet

- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6)
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Samanaikainen anastrosoлилääkitys (ks. kohta 4.5)

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tamoksifeenihoitoon on raportoitu liittyneen kohdun limakalvon muutosten lisääntymistä, esimerkiksi endometriooisia, hyperplasiaa, polyyppeja, syöpää ja kohdun sarkoomia (lähinnä pahanlaatuisia Müllerin sekamuotoisia kasvaimia).

Jos tamoksifeenia saavalla potilaalla esiintyy epätavallisia gynekologisia oireita, etenkin veristä vuotoa emättimestä, kuukautiskierron häiriöitä, valkovuotoa ja esimerkiksi alavatsakipuja, potilas on tutkittava välittömästi vuodon syyn selvittämiseksi. Kun tamoksifeenia annettiin premenopausaalisille naisille rintasyövän hoitoon, osalla heistä kuukautiset lakkasivat.

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.

Kirjallisuudessa on osoitettu CYP2D6-entsyymien suhteen hitailla metaboloijilla olevan alentuneita endoksifeenin (tamoksifeenin tärkein aktiivinen metaboliitti) 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 tamoksifeenihoidon aikana aina kun se on mahdollista (ks. kohdat 4.5. ja 5.2.).

Hyperkalsemiaa voi esiintyä tamoksifeenihoidon alussa potilailla, joilla on luumetastaaseja. Tämän vuoksi näitä potilaita on seurattava huolellisesti hoitoa aloitettaessa (ks. kohta 4.5).

Tamoksifeenia on käytettävä varoen, jos potilaalla on leukopenia tai trombosytopenia.

Tamoksifeenihoidon aikana tulee määrittää säännöllisesti veriarterit, seerumin kalsiumpitoisuus sekä maksan toiminta-arterit. Myös seerumin triglyseridipitoisuuksien määrittämistä tulisi harkita.

Koska tamoksifeenin käytön aikana voi esiintyä flebiittia ja tromboembolisia tapahtumia (kuten keuhkoembolia, syvä laskimotukos, aivolaskimotromboosi ja syvä laskimotulehdus), potilaiden tilaa on seurattava tarkasti. Tamoksifeenin käyttö on keskeytettävä välittömästi ja aloitettava asianmukaiset toimenpiteet, jos tromboembolisiin tapahtumiin tai flebiittiin viittaavaa esiintyy.

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

Tamoksifeenihoidon alussa potilaan tulee käydä silmätutkimuksessa. Jos hoidon aikana ilmenee muutoksia silmissä (kaihi, verkkokalvo- tai sarveiskalvomuutoksia), silmät tulee tutkia välittömästi, sillä osa muutoksista saattaa hävitä hoidon lopettamisen jälkeen, jos ne tunnistetaan varhaisessa vaiheessa.

Valmiste sisältää laktoosia. Jos potilaalla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, tai glukoosin ja galaktoosin imeytymishäiriö, hänen ei tulisi käyttää tätä valmistetta.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Tamoksifeenin käyttöä samaan aikaan verihutaleiden aggregaatiota estävien lääkkeiden kanssa ei suositella, ettei verenvuotoriski kasva mahdollisen trombosytopenisen 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.

Kun tamoksifeenia käytetään sytotoksisten aineiden kanssa, tromboembolisten tapahtumien, kuten syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian, riski kasvaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Tamoksifeenin ja anastrosoolin yhteiskäytön ei ole osoitettu parantavan hoidon tehoa pelkkään tamoksifeenihoitoon verrattuna.

Tamoksifeeni metaboloituu sytokromi P450 3A4 -entsyymien (CYP3A4) kautta, joten yhteiskäytössä tätä entsyymiä indusoivien lääkkeiden (esim. rifampisiini) kanssa tulee noudattaa varovaisuutta, sillä tamoksifeenipitoisuudet saattavat olla tavallista pienemmät. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

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 lisääntyneen rintasyöpään liittyvän kuolleisuuden riskistä 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.

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

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

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### ***Raskaus***

Tamoksifeenia ei saa käyttää raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Raskaana olevilla naisilla on raportoitu keskenmenoja, synnynnäisiä vaurioita ja sikiökuolemia, vaikka syy-yhteyttä tamoksifeeniin ei ole todettu.

Ennen tamoksifeenihoidon aloittamista tulee raskauden mahdollisuus sulkea pois. Hoidon aikana ja kahden kuukauden ajan sen lopettamisesta tulee käyttää jotain muuta kuin hormonaalista ehkäisyä.

Naisille on kerrottava sikiölle mahdollisesti aiheutuvasta riskistä, jos raskaus alkaa tamoksifeenihoidon 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 erityis 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.

##### ***Hedelmällisyys***

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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**

### ***Yhteenveto turvallisuusprofiilista***

Haittavaikutukset voivat liittyä joko vaikuttavan lääkeaineen farmakologisiin vaikutuksiin (kuten kuumat aallot, emätinverenvuoto, emätinerite, häpykutina ja sairastuneen kudoksen vaivat) tai yleisluontoisiin haittavaikutuksiin, kuten ruuansulatuskanavan vaivat, päänsärky, heitehuimaus, nesteretentio ja alopesia.

### ***Taulukko haittavaikutuksista***

Sopivinta MedDRA:n termiä on käytetty kuvaamaan tiettyä haittavaikutusta, sen synonyymejä tai sitä vastaavia tiloja.

| <b>Elinjärjestelmä</b>                   | <b>Erittäin yleinen<br/>(≥ 1/10)</b> | <b>Yleinen<br/>(≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>  | <b>Melko harvinainen<br/>(≥ 1/1000, &lt; 1/100)</b>  | <b>Harvinainen<br/>(≥ 1/10 000,<br/>&lt; 1/1000)</b>   | <b>Erittäin<br/>harvinainen<br/>(&lt; 1/10 000)</b> |
|--|--------------------------------------|--|--|--|---|
| <b>Veri ja imukudos</b>                  |                                      | Anemia<br>Leukopenia*  | Trombosytopenia<br>(arvot yleensä 80 –<br>90 x 10 <sup>9</sup> /l, joskus<br>vähemmän)*                            | Agranulosytoosi<br>Neutropenia   | Vaikea neutropenia<br>Pansytopenia                  |
| <b>Aineenvaihdunta<br/>ja ravitsemus</b> | Nesteretentio                        | Seerumin<br>triglyseridiarvojen<br>suureneminen  | Hyperkalsemia<br>(tavallisesti hoitoa<br>aloitettaessa, jos<br>potilaalla on<br>luumetastaaseja)*<br>Pankreatiitti |  | Vaikea<br>hypertriglyseri-<br>demia                 |
| <b>Hermosto</b>                          |                                      | Heikotus<br>Päänsärky  | Heitehuimaus   | Unettomuus<br>Masennus   |   |
| <b>Silmät</b>                            |                                      | Näköhäiriöt, kuten<br>kaihi (riski kasvaa,<br>mitä pidempään<br>hoito jatkuu),<br>verkkokalvomuu-<br>tokset* |  | Optikusneuropatia<br>Näköhermon<br>tulehdus<br>Näön<br>heikkeneminen<br>Näköhäiriöt<br>Verkkokalvon<br>surkastuma<br>Näköhermon<br>surkastuma<br>Sarveiskalvomuu-<br>tokset* |   |

| <b>Elinjärjestelmä</b>                   | <b>Erittäin yleinen<br/>(≥ 1/10)</b> | <b>Yleinen<br/>(≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>   | <b>Melko harvinainen<br/>(≥ 1/1000, &lt; 1/100)</b> | <b>Harvinainen<br/>(≥ 1/10 000,<br/>&lt; 1/1000)</b>   | <b>Erittäin<br/>harvinainen<br/>(&lt; 1/10 000)</b> |
|--|--------------------------------------|---|---|--|---|
| <b>Verisuonisto</b>                      |                                      | Tromboemboliset komplikaatiot, esim. keuhkoembolia ja syvä laskimotukos (esiintyvyys on tavallista yleisempää samanaikaisen solunsalpaajahoidon aikana)*<br><br>Iskeemiset aivoverenkiertohäiriöt<br><br>Jalkakrampit<br><br>Aivoverisuonitukos<br><br>Syvä laskimotulehdus | Aivohalvaus   |  |   |
| <b>Ruoansulatuselimi-<br/>stö</b>        | Pahoinvointi                         | Oksentelu<br><br>Ripuli<br><br>Ummetus<br><br>Ruokahaluttomuus<br><br>Vatsakivut  |   |  |   |
| <b>Maksa- ja sappi</b>                   |                                      | Muutokset maksan entsyymiarvoissa<br><br>Rasvamaksa   | Maksakirroosi                                       | Kolestaasi ja maksatulehdus<br><br>Keltaisuus<br><br>Maksan vajaatoiminta<br><br>Maksasolvaurio<br><br>Maksanekroosi |   |
| <b>Iho ja<br/>ihonalainen<br/>kudos</b>  | Ihottuma                             | Alopesia<br><br>Yliherkkyyshäiriöt, harvinaisissa tapauksissa myös angioedeema  | Hikoilu   | Erythema multiforme<br><br>Stevens-Johnsonin oireyhtymä<br><br>Pemphigoides bullosus<br><br>Ihovaskuliitti           | Ihon lupus erythematosus                            |
| <b>Luusto, lihakset<br/>ja sidekudos</b> |                                      | Myalgia   |   |  |   |

| Elinjärjestelmä   | Erittäin yleinen (≥ 1/10)  | Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)  | Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100) | Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)   | Erittäin harvinainen (< 1/10 000) |
|---|--|--|---------------------------------------|--|-----------------------------------|
| <b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>  | Kuumat aallot<br>Kuukautisten väheneminen (premenopausaalisilla naisilla)*<br>Erite emättimestä*<br>Emätinverenvuoto | Häpykutina<br>Muutokset kohdun limakalvossa, esim. liikakasvu, polyypit *<br>Kohdun fibroomat*<br>Endometriosisi*<br>Kohdun limakalvon neoplasia | Kohdun limakalvon syöpä*              | Kohdun sarkooma (lähinnä pahanlaatuinen sekamuotoinen Müllerin kasvain)*<br>Munasarjakysta premenopausaalisilla naisilla<br>Kohdunkaulan ja emättimen polyypit |                                   |
| <b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>                        |  | Kipu luissa (hoidon alussa)  | Painonnousu<br>Turvotus               | Huonovointisuus<br>Tihentynyt virtsaamistarve<br>Alaraajojen jäykkyys  |                                   |
| <b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>                             |  |  |                                       | Interstitiaali-pneumonia   |                                   |
| <b>Hyvän ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b> |  |  |                                       | Kasvaimen aktivoituminen<br>Kipu kasvaimen kohdalla  |                                   |
| <b>Synnyttäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt</b>                    |  |  |                                       |  | Krooninen ihoporfyria             |

\* Lisätietoa kohdassa 4.4

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

#### **4.9 Yliannostus**

Yliannos todennäköisesti lisää antiestrogenisiä haittavaikutuksia.

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

Kun vuorokausiannos oli vähintään 160 mg/m<sup>2</sup>, todettiin muutoksia EKG:ssä (QT-ajan pidentyminen), ja kun annos oli vähintään 300 mg/m<sup>2</sup>, todettiin neurotoksisia vaikutuksia (vapina, hyperrefleksia, horjuva kävely, heitehuimaus).

Tamoksifeenille ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannostuksen hoito on oireenmukainen.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antiestrogeenit, ATC-koodi: L02BA01

Tamoksifeeni on ei-steroidinen lääkeaine, joka estää estrogeenien sitoutumista sytoplasmisiin hormonireseptoreihin kilpailemalla samoista paikoista. 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.

Tamoksifeenin kliinisen vasteen vaihtelu saattaa liittyä CYP2D6 polymorfiaan. Hitaille metaboloijilla lääkeväste saattaa olla alentunut. Hoidon vaikutusta CYP2D6:n suhteen hitaille 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*

Suun kautta annettaessa tamoksifeeni imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 4–7 tunnissa lääkkeen otosta.

#### *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 hydroksyloitumalla, demetyloitumalla ja konjugoitumalla useaksi metaboliitiksi. Päämetaboliitti on N-desmetyyli-tamoksifeeni. CYP3A4- (N-desmetyyli-tamoksifeeni) ja CYP2D6-entsyymiä (endoksifeeni, (N-desmetyylitamoksifeeni)) pidetään tärkeimpinä metaboloivina entsyymeinä. N-desmetyyli-tamoksifeenilla ja muilla metaboliiteilla on samantyyppinen farmakologinen profiili kuin kanta-aineella, joten osa lääkkeen terapeuttisesta vaikutuksesta perustuu niihin. Potilailla, joilta CYP2D6-entsyymi puuttuu, endoksifeenipitoisuudet ovat noin 75 % matalammat kuin potilailla, joilla on normaali CYP2D6 aktiivisuus. Lääkitys voimakkaalla CYP2D6-estäjällä vähentää endoksifeenipitoisuutta vastaavan suuruiseksi.

#### *Eliminaatio*

Tamoksifeeni eliminoituu pääasiassa ulosteeseen, ja tamoksifeenin eliminaation puoliintumisaika on noin 7 päivää ja N-desmetyylitamoksifeenin 14 päivää.

### 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 kaihni 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 jyrksijöillä tehdyissä *in vivo* -genotoksisuuskokeissa todettu olevan genotoksinen maksan aktivaation jälkeen.

Naarasrotilla tamoksifeeni esti ovulaatiota ja lisääntymiskiertoa. Tamoksifeenihoidon 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 tamoksifeenihoido 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.

Jyrksijämalleissa, 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**

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Povidoni  
Talkki  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**



Säilytä alle 30 °C.

**6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

100 tablettia. Alumiinilaminaatista ja siihen kuumasaumatus alumiinifoliosta valmistettu läpipainopakkaus.

**6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bayer Oy  
PL 415  
20101 Turku

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

8675

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

7.3.1984 / 22.12.1995

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.9.2013