

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 adjuvanttihoitoon suositeltava enimmäisaika tamoksifeenilla on 5 vuotta.

Tamoksifeenihoitoon optimaalista kestoja ei ole osoitettu.

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset 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 anastrotsolilääkitys (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 trombofiliset tekijät. Potilaita, joilla on trombofilisiä 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.

Laskimotromboembolian 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 verenkuvan ja trombosyyttiarvojen seuraaminen voi olla tarpeen.

Tamoksifeenihoidon aiheuttaa menstruaation estymisen tai epäsäännöllisen menstruaation premenopausaalisilla rintasyöpöpotilailla.

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 kontralateraaliossa rinnassa, on raportoitu rintasyöpöpotilaiden tamoksifeenihoidon jälkeen kliinisissä kokeissa. Niiden syy-yhteyttä tai kliinistä merkitystä ei ole todettu.

Tamoksifeenihoidon ensimmäisten viikkojen aikana potilaita, joilla on luumetastaaseja, 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.

Tamoksifeenihoidon alussa potilaan tulee käydä silmätutkimuksessa. Muut samanaikaiset lääkitykset, jotka lisäävät silmänsairauksien (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 gastrointestinaalisyypien esiintyvyyden lisääntyneen rintasyöpäpotilailla tamoksifeenihoidon yhteydessä. Tamoksifeenihoidossa 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 tamoksifeenihoidon aikana aina kun se on mahdollista (ks. kohdat 4.5. ja 5.2.).

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

Tadex-hoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoreaktioita (SCAR), myös Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan. Lääkettä määrätessä potilaille on kerrottava tällaisten reaktioiden merkeistä ja oireista, ja potilaita on seurattava tarkasti ihoreaktioiden varalta. Jos tällaisiin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, Tadex-valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava (tarpeen mukaan). Jos potilaalle on kehittynyt Tadex-valmisteen käytön yhteydessä vakava reaktio, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Tadex-hoitoa ei saa missään tapauksessa aloittaa uudelleen tälle potilaalle.

Tamoksifeeni saattaa aiheuttaa tai pahentaa angioedeeman oireita perinnöllistä angioedeemaa sairastavilla potilailla.

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 verihutaleiden 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 aktiivista hepatiittia ja maksakirroosia.

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

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

Tamoksifeenin käyttö yhdessä mitomysiinin kanssa lisää riskiä hemolyyttis-ureemiseen 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 tamoksifeenihoitoon aikana, ei etenkään 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

Naisia on kehotettava välttämään raskaaksi tuloa tamoksifeenihoitoon aikana ja 9 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Seksuaalisesti aktiivisten naisten on käytettävä ehkäisyyn estemenetelmää tai muuta hormonitonta ehkäisyä. Premenopausaaliset potilaat on tutkittava huolellisesti ennen hoitoa raskauden poissulkemiseksi. Sikiöön mahdollisesti kohdistuvat riskit on arvioitava jos raskaus alkaa tamoksifeenihoitoon aikana tai 9 kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä.

Keskenmenoja, epämuodostumia ja sikiökuolemia on raportoitu tamoksifeenia käyttäneillä naisilla.

Prekliiniset tiedot, ks. kohta 5.3.

Imetys

Vähäiset tiedot viittaavat siihen, että Tadex-valmiste ja sen aktiiviset metaboliitit erittyvät ja kertyvät ajan kuluessa ihmisen rintamaitoon, joten lääkettä ei suositella imetyksen aikana. Kun päätetään, lopetetaanko imetys vai Tadex-valmisteen käyttö, on otettava huomioon Tadex-valmisteen merkitys äidille.

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 -rite, pahoinvointi, oksentelu, häpykutina, ihottumat ja kuiva iho. Jalkojen lihaskrampeja 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, polyypin 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	Tuntematon
Hyvän ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Muutokset kohdun limakalvossa, esim. liikakasvu, polyypit*, kohdun fibroomat*, endometriosisi*, 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 *	Trombositopenia (arvot yleensä 80 – 90 x 10 ⁹ /l, joskus vähemmän)*	Agranulosytoosi neutropenia	Vaikea neutropenia, pansytopenia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Nesteretentio	Seerumin triglyseridiarvojen suureneminen	Hyperkalsemia (tavallisesti hoitoa aloitettaessa potilailla, joilla on luumetastaseja)*, pankreatiitti		Vaikea hypertriglyseridemia	
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,		Aivohalvaus		

		aivoverisuonitukos, syvä laskimotulehdus				
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Interstitiaali pneumonia, yskä		
Ruuansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu, vatsakipu, ummetus, ripuli, ruokahaluttomuus				
Maksa ja sappi		Maksan entsyymiarvojen muutokset, rasvamaksa	Maksakirroosi	Kolestaasi ja maksatulehdus, keltaisuus, maksan vajaatoiminta, maksasoluvaurio, maksane-kroosi		
Iho ja ihonalainen kudosis	Ihottuma	Kuiva iho, alopesia, yliherkkyysreaktiot	Hikoilu	<i>Erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsonin oireyhtymä, <i>pemphigoides bullosus</i> , ihovaskuliitti, hiusten oheneminen, angioedeema, toksinen epidermaalinen nekrolyysi*	Ihon <i>lupus erythematosus</i>	Perinnöllisen angioedeeman paheneminen
Luusto, lihakset ja sidekudosis		Lisääntynyt luukipu (hoidon alussa) jalkakramppit,	Myalgia			
Sukupuolieliimet ja rinnat	Kuumat aallot, kuukautisten väheneminen (premenopausaalisilla naisilla)*, erite emättimestä* emätinverenvuoto,	Häpykutina, amenorhea, epäsäännöllinen menstuaatio				
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Painon nousu, turvotus,	Huonovointisuus, tihentynyt virtsaamistarve, alaraajojen jäykkyys		

Synnynnäiset 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. Terveydenhuollon 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 symptomaattista.

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, antiestrogenit, ATC-koodi: L02BA01.

Tamoksifeeni on ei-steroidinen antiestrogeninen 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 antiestrogenisesti. 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 estrogeeniposiivisen 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. Hitaille metaboloijilla lääkeaine 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 Farmakokineetiikka

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 suuruudesta.

Tamoksifeenin päämetaboliitti on N-desmetyylitamoksifeeni.

Eliminaatio

Tamoksifeenin puhdistuma on kaksivaiheinen, jakautumisvaiheen puoliintumisaika on noin 11 tuntia jota seuraa hidaskiinteä 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 kaihien 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* -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 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 pakkaus koko

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

13.9.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tadex 10 mg tabletter

Tadex 20 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller tamoxifencitrat motsvarande 10 mg eller 20 mg tamoxifen.

Hjälpämne med känd effekt: en tablett innehåller laktosmonohydrat 40,0 mg (10 mg tabl.) eller 103,1 mg (20 mg tabl.).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

10 mg tablett: Vit, rund, konvex, odragerad tablett, på ena sidan finns märket 10, Ø 6 mm.

20 mg tablett: Vit, rund, konvex, odragerad tablett, på ena sidan finns märket 20, Ø 9 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bröstcancer

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dygnsdosen är vanligtvis 20 mg. Dosen kan höjas till 40 milligram per dygn, men det har inte visats ha någon ytterligare fördel. Dygnsdosen på 40 mg kan antingen tas som en engångsdos eller uppdelat i två deldoser. Dygnsdosen får inte överskrida 40 mg.

Behandlingen med tamoxifen är vanligtvis långvarig och behandlingen övervakas av en läkare som har specialiserat sig i onkologi. Terapisvaret uppnås vanligtvis först efter 2–3 månaders medicinering. Behandlingen fortsätts så länge som ett gynnsamt svar kan konstateras.

Den rekommenderade maximala längden för adjuvant behandling av bröstcancer med tamoxifen är 5 år.

Den optimala längden på tamoxifenbehandlingen har inte påvisats.

Äldre patienter

Äldre patienter med bröstcancer har använt likadana tamoxifendoser och för en del av dessa patienter har de använts som monoterapi.

Pediatrisk population

Användning av tamoxifen hos barn rekommenderas inte, eftersom säkerheten och effekten av

tamoxifen inte har fastställts hos barn.

Administreringssätt

Oral administrering.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Graviditet och amning
- Samtidig anastrozolmedicinering (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Tamoxifen kan öka risken för tromboemboliska händelser såsom stroke, djup ventrombos, sinustrombos, djup veninflammation och lungemboli. Innan behandlingen inleds ska det utredas noggrant om patienten med bröstcancer eller patientens släktingar har haft ventromboser. Allvarlig övervikt, hög ålder och andra riskfaktorer för ventromboser ska utredas. Om det finns tecken på en protrombotisk risk, ska trombofila faktorer undersökas hos patienten. Patienter med trombofila faktorer ska informeras om risken för trombos. Beslutet om att använda tamoxifen hos dessa patienter ska grunda sig på patientens totala risk. Långvarig behandling med antikoagulantia kan vara motiverat för vissa patienter med bröstcancer som har flera riskfaktorer för ventrombos.

Patienterna ska rådask att omedelbart kontakta en läkare om symptom på tromboemboliska händelser eller flebit uppkommer. Användningen av tamoxifen ska avbrytas omedelbart och adekvata åtgärder ska påbörjas om något som tyder på tromboemboliska händelser eller flebit uppträder. Beslutet om tamoxifenbehandlingen ska inledas på nytt hos patienter med bröstcancer som behandlas med tamoxifen, ska fattas med hänsyn till patientens totala risk. Hos vissa patienter kan fortsattande av tamoxifenbehandlingen tillsammans med profylaktisk antikoagulantia-behandling vara motiverat.

Risken för venös tromboembolism är större än normalt vid samtidig behandling med cytostatika (se avsnitt 4.5).

Tamoxifen ska användas med försiktighet om patienten har leukopeni eller trombocytopeni (se avsnitt 4.8). Regelbunden övervakning av blodbilden och trombocytvärdena kan vara nödvändigt.

Behandling med tamoxifen orsakar hämning av menstruation eller oregelbunden menstruation hos premenopausala patienter med bröstcancer.

Förändringar i livmoderslemhinnan såsom endometriosis, hyperplasi, polyper, cancer och sarkom i livmoderkroppen (främst maligna Müllerska blandtumörer) har förekommit i samband med tamoxifenbehandling. Den bakomliggande mekanismen är okänd, men förändringarna kan vara förknippade med estrogenliknande effekter hos tamoxifen. En patient som använder eller tidigare använt tamoxifen och som får ovanliga gynekologiska symptom, särskilt vaginal blödning, vitflytningar, sekret eller oregelbunden menstruation, smärta eller tryckkänsla i bäckenet ska undersökas omedelbart.

Om patienten inte genomgått en hysterektomi, undersöks potentiella förändringar i livmoderslemhinnan årligen i en gynekologisk undersökning. Läkaren bestämmer hur ofta undersökningarna upprepas om patienten har metastaser.

Vissa andra primära tumörer som uppträder annanstans än på livmoderslemhinnan och i det kontralaterala bröstet, har rapporterats i kliniska studier efter tamoxifenbehandling mot bröstcancer. Orsakssambandet eller den kliniska betydelsen för dessa har inte konstaterats.

Under de första veckorna av tamoxifenbehandlingen ska patienter med benmetastaser övervakas för att

konstatera eventuell hyperkalcemi. Läkemedel som minskar njurarnas kalciumutsöndring, såsom t.ex. tiaziddiuretika, kan öka risken för hyperkalcemi. Om hyperkalcemi konstateras ska tillståndet behandlas adekvat. I svåra fall ska tamoxifenbehandlingen avslutas. Under behandlingen ska serumets kalciumkoncentration bestämmas regelbundet.

Patienten ska gå på en ögonundersökning i början av tamoxifenbehandlingen. Andra samtidiga medicinerings som ökar risken för ögonsjukdomar (t.ex. retinopati) ska tas i beaktande. Synstörningar, såsom förändringar i hornhinnan, katarakt och retinopati har rapporterats hos patienter som behandlas med tamoxifen. Om förändringar i ögonen (katarakt, förändringar i näthinnan eller hornhinnan) uppkommer under behandlingen, ska ögonen undersökas omedelbart. Ögonen, även ögonbotten, hos patienter som behandlas med tamoxifen ska undersökas regelbundet. De flesta förändringarna som uppkommit under behandlingen har förbättrats då tamoxifenbehandlingen har avslutats.

I samband med sena mikrokirurgiska bröstrekonstruktionsoperationer kan tamoxifen öka risken för mikrovaskulära lambåkomplikationer.

I långvariga karcinogenicitetsstudier med gnagare har hepatokarcinogenitet hos tamoxifen rapporterats. Fall av leverkarcinom har också upptäckts i kliniska tamoxifenstudier. På basen av vissa studieresultat har det också misstänkts att prevalensen av gastrointestinal cancer har ökat i samband med tamoxifenbehandling hos patienter med bröstcancer. Levervärden hos patienter som behandlas med tamoxifen ska övervakas regelbundet. Bestämning av serumets triglyceridkoncentrationer bör också övervägas.

I litteratur har det visats att långsamma metaboliserare avseende CYP2D6-enzymet har minskade plasmakoncentrationer av den viktigaste aktiva metaboliten av tamoxifen, endoxifen (se avsnitt 5.2). Samtidig medicinerings med ett läkemedel som hämmar CYP2D6-enzymet kan leda till en minskad endoxifenkoncentration. På grund av detta ska potenta CYP2D6-hämmare (t.ex. paroxetin, fluoxetin, kinidin, cinacalcet, bupropion) undvikas under behandling med tamoxifen alltid om möjligt (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Strålning inducerade hudreaktioner har rapporterats mycket sällan hos patienter som använder tamoxifen som fått strålbehandling. Reaktionen korrigeras vanligtvis då behandlingen avbryts tillfälligt, och då behandlingen inleds på nytt kan en mildare reaktion uppkomma. I de flesta fallen fortsattes behandlingen med tamoxifen.

I samband med behandling med Tadex har allvarliga hudreaktioner (SCAR) rapporterats, och även Stevens–Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), vilka kan vara livsfarliga eller dödliga. Då läkemedlet ordinerats ska patienten informeras om tecken och symptom på dessa reaktioner, och patienter ska övervakas noggrant ifall av hudreaktioner. Om tecken och symptom som tyder på dessa reaktioner uppkommer, ska användningen av Tadex avbrytas omedelbart och alternativ behandling ska övervägas (enligt behov). Om en allvarlig reaktion, såsom Stevens–Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys, utvecklas i samband med användning av Tadex, ska behandling med Tadex absolut inte inledas på nytt hos denna patient.

Tamoxifen kan orsaka eller förvärra symptom på angioödem hos patienter med arvetärt angioödem.

Hjälpämnen

Preparatet innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av tamoxifen och läkemedel som hämmar trombocyttaggregation rekommenderas inte, så att blödningsrisken inte ökar under eventuellt trombocytopeniskt skede.

När tamoxifen används samtidigt med warfarin eller någon annan kumarinantikoagulantia kan effekten som hämmar blodkoagulationen förstärkas betydligt, eftersom levermetabolismen av warfarin hämmas. När samtidig användning av dessa läkemedel är oundviklig ska blodets koagulationsfaktorer övervakas noggrant särskilt i början av behandlingen.

Läkemedel som minskar njurarnas kalciumutsöndring, såsom tiaziddiuretika, kan öka risken för hyperkalcemi.

I två fall har samtidig användning av tamoxifen och tegafur rapporterats orsaka kronisk aktiv hepatit och levercirros.

När tamoxifen används samtidigt med cytotoxiska ämnen, ökar risken för tromboemboliska fall, såsom djup ventrombos och lungemboli. På grund av den ökade risken för ventrombos ska antitrombotisk behandling övervägas för dessa patienter under kemoterapi.

Tamoxifen metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4-isoenzymet. Tamoxifen ska användas med försiktighet tillsammans med ämnen som är kända inducerare av CYP3A4-isoenzymet (t.ex. rifampicin) eller med ämnen som hämmar det.

Användning av tamoxifen tillsammans med mitomycin ökar risken för hemolytiskt-uremiskt syndrom, anemi och trombocytopeni. Samtidig användning bör undvikas.

Den farmakokinetiska interaktionen med CYP2D6-hämmare minskar enligt litteraturen plasmakoncentrationen av en av de mest aktiva metaboliterna av tamoxifen, endoxifen, med 65–75 %. I vissa studier har en minskad effekt av tamoxifen rapporterats vid samtidig användning av vissa selektiva serotoninåterupptagshämmare (t.ex. paroxetin). Tecken på en ökad risk för dödlighet förknippad med bröstcancer har rapporterats vid samtidig användning av dessa läkemedel. Eftersom en minskad effekt av tamoxifen inte kan uteslutas, ska samtidig användning med potenta CYP2D6-hämmare (t.ex. paroxetin, fluoxetin, kinidin, cinacalcet, bupropion) undvikas alltid om möjligt.

Samtidig användning av tamoxifen och anastrozol har inte visats förbättra behandlingens effekt jämfört med behandling med endast tamoxifen (se avsnitt 4.3).

Plasmakoncentrationerna av aromatashämmaren letrozol minskade med 37 % då det användes tillsammans med tamoxifen.

Hormonpreparat bör inte användas under tamoxifenbehandling, särskilt inte preparat som innehåller estrogen (t.ex. preventivpiller), eftersom samtidig användning kan försvaga effekten av båda preparaten.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Tamoxifen kan minska menstruationen hos premenopausala kvinnor (se avsnitt 4.8). Se resultat från prekliniska studier i avsnitt 5.3.

Graviditet

Kvinnor ska uppmanas att undvika graviditet under tamoxifenbehandlingen och 9 månader efter att behandlingen avslutats. Sexuellt aktiva kvinnor ska använda barriärpreventivmedel eller annan icke-hormonell preventivmetod. Premenopausala patienter ska undersökas noggrant före behandlingen för att utesluta graviditet. Eventuella risker för fostret ska utvärderas om graviditeten börjar under

tamoxifenbehandlingen eller inom 9 månader från att behandlingen avslutats.

Missfall, missbildningar och fosterdödlighet har rapporterats hos kvinnor som använt tamoxifen.

Prekliniska data, se avsnitt 5.3.

Amning

Begränsade data tyder på att Tadex och dess aktiva metaboliter utsöndras och ansamlas med tiden i människans bröstmjölk, och därför rekommenderas läkemedlet inte under amning. När det bestäms om amningen eller användningen av Tadex avslutas, ska betydelsen av Tadex för modern tas i beaktande.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Studier om effekten av tamoxifen på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte utförts.

Vid körning och användning av maskiner ska det tas i beaktande att tamoxifen kan försvaga synen och orsaka svaghet.

4.8 Biverkningar

Biverkningar orsakade av den antiestrogena effekten av tamoxifen har varit värmevallningar, vaginal blödning eller vaginal sekretion, illamående, kräkningar, klåda i blygd, utslag och torr hud. Muskelkramper i benen har uppkommit i samband med tamoxifenbehandlingen.

Det finns bevis på ökad prevalens av hjärncirkulationsstörningar och tromboemboliska händelser, såsom djup ventrombos och lungemboli, under tamoxifenbehandling.

Prevalensen av olika förändringar i livmoderslemhinnan, såsom hyperplasi, polyper och cancer har rapporterats öka i samband med långvarig tamoxifenbehandling.

Om biverkningarna är svåra kan en dosminskning (inte lägre än 20 mg/dag) underlätta kontrollen av biverkningarna utan att påverka sjukdomskontrollen. Om biverkningarna inte minskar efter dosminskningen kan behandlingen behöva avslutas.

Biverkningarnas frekvensklasser är definierade enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Förändringar i livmoderslemhinnan t.ex hyperplasi, polyper*, fibrom i livmoder*, endometriosis*, neoplasier av livmoderslemhinnan	Cancer i livmoderslemhinnan*	Livmoderssarkom (främst maligna Müllerska blandtumörer)*, äggstockcystor hos premenopausala kvinnor, aktivering av tumör, smärta		

				vid tumören		
Blodet och lymfsystemet		Anemi, leukopeni*	Trombocytopeni (värdena oftast 80–90 x 10 ⁹ /l, ibland mindre)*	Agranulocytos, neutropeni	Svår neutropeni, pancytopeni	
Metabolism och nutrition	Vätske-retention	Förhöjda triglyceridvärden i serum	Hyperkalcemi (vanligtvis hos patienter som har benmetastaser då behandlingen inleds)*, pankreatit		Svår hypertriglyceridemi	
Centrala och perifera nervsystemet		Svaghet, huvudvärk	Yrsel			
Psykiska störningar				Depression, förvirring, sömnlöshet		
Ögon		Synstörningar, såsom katarakt (risken ökar desto längre behandlingen fortsätter), förändringar i näthinnan		Optikusneuropati, optikusneurit, försämrad syn, synstörningar, skrämpning av näthinnan, skrämpning av synnerven, förändringar i hornhinnan*		
Blodkärl		Ökad benägenhet för tromboflebit och tromboemboli, tromboemboliska komplikationer, t.ex. lungemboli och djup ventrombos (prevalensen är vanligare än normalt under samtidig behandling med cytostatika)*, ischemiska hjärncirkulationsstörningar, hjärnemboli,		Stroke		

		djup ven- inflammation				
Andnings- vägar, bröstorg och mediastinum				Interstitiell pneumoni, hosta		
Magtarm- kanalen	Illamående	Kräkningar, buksmärta, förstoppning, diarré, aptitlöshet				
Lever och gallvägar		Förändringar i leverenzym- värden, fettlever	Levercirros	Kolestas och lever- inflammation, ikterus, leversvikt, levercellskada , levernekros		
Hud och subkutan vävnad	Utslag	Torr hud, alopeci, över- känslighets- reaktioner	Svettning	<i>Erythema multiforme</i> , Stevens- Johnsons syndrom, <i>pemphigoides bullosus</i> , kutan vasculit, uttunnat hår, angioödem, toxisk epidermal nekrolys*	Kutan <i>lupus erythematosus</i>	Förvärring av hereditärt angioödem
Muskulo- skeletala systemet och bindväv		Ökad skelettsmärta (i början av behandlingen) , benkramper	Myalgi			
Reproduktion organ och bröstkörtel	Värme- vallningar, minskad menstruation (hos premeno- pausala kvinnor)*, slidsekret*, vaginal blödning	Klåda i blygd, amenorré, oregelbunden menstruation				
Allmänna symptom och/eller symptom vid administrering sstället			Viktökning, svullnad	Sjukdoms- känsla, ökat urinerings- behov, stelhet i de nedre extremiteterna		
Medfödda och/eller genetiska störningar					Kronisk hudporfyri	

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer					Strålnings-inducerad hudreaktion*	
--	--	--	--	--	-----------------------------------	--

*) Tilläggsinformation i avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Teoretiskt kan man anta att överdoseringen orsakar en ökning av antiestrogena biverkningar. En specifik antidot saknas och behandlingen är därför symptomatisk.

Tamoxifendoser som varit flerfaldigt större än normala doser har i litteraturen rapporterats orsaka förlängd QT-tid på EKG.

I djurförsök har det visats att mycket höga överdoser (100–200 gånger den rekommenderade dygnsdosen) kan orsaka estrogena effekter.

När dygnsdosen var minst 160 mg/m², observerades förändringar i EKG (förlängd QT-tid), och när dosen var minst 300 mg/m², observerades neurotoxiska effekter (tremor, hyperreflexi, vacklande gång, yrsel).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Tumörer och rubbningar i immunsystemet, endokrinterapi, antiestrogener, ATC-kod: L02BA01.

Tamoxifen är ett icke-steroidalt antiestrogen läkemedel som används vid behandling av bröstcancer. Det binder sig specifikt till cytoplasmans estrogenreceptorer och tävlar om receptorn med estrogen. Tamoxifenreceptorkomplexet saknar en stimulerande effekt på DNA-syntesen, vilket estrogenreceptorkomplexet har. Därmed hämmas cellens replikation och tumörcellerna minskar till följd av normal celledöd.

Tamoxifen har olika farmakologiska effekter i vävnader som liknar de antagonistiska och agonistiska effekterna av estrogen. I samband med bröstcancer har tamoxifen huvudsakligen en antiestrogen effekt på tumörnivån. Dessutom har tamoxifen estrogenliknande effekter på flera organsystem, såsom på livmoderslemlinjan, skelettet och blodets lipidvärden.

Tamoxifen har visat sig vara ett effektivt läkemedel efter en operation eller ooforektomi vid behandling av förnyad bröstcancer eller i situationer där en operation inte är möjlig. Tamoxifen kan användas primärt vid behandling av estrogenpositiv bröstcancer hos postmenopausala patienter. Under

de senaste åren har det dock observerats att tamoxifen även kan användas som ett alternativ för ooforektomi eller strålbehandling av äggstockarna hos premenopausala patienter.

Variationen i det kliniska svaret av tamoxifen kan förknippas med CYP2D6 polymorfi. Hos långsamma metaboliserare kan läkemedelssvaret vara minskat. Effekten av behandlingen avseende CYP2D6 hos långsamma metaboliserare har inte fullständigt fastställts (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2).

CYP2D6 genotyp

Kliniska data som finns tillgängliga tyder på att svaret av tamoxifen vid behandling av bröstcancer kan vara minskad hos homozygota patienter avseende icke-fungerande CYP2D6-alleler.

Tillgängliga studier har huvudsakligen utförts hos postmenopausala kvinnor (se avsnitt 4.4 och 5.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Tamoxifen absorberas väl efter oral administrering. De maximala serumkoncentrationerna uppnås 4–7 timmar efter administreringen.

Distribution

Tamoxifen binder sig i stor utsträckning (>99-procentigt) till serumets albumin. Tamoxifen och dess metaboliter ansamlas i levern, lungorna, hjärnan, bukspottkörteln, huden och skelettet. Jämviktskoncentrationen uppnås efter ca fyra veckor från att behandlingen inletts.

Metabolism

Tamoxifen metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4-rutten till N-desmetyl-tamoxifen och vidare till en annan aktiv metabolit, endoxifen, via CYP2D6-rutten. Patienter som saknar CYP2D6-enzymet har ca 75 % lägre endoxifenkoncentrationer än patienter med normal CYP2D6 aktivitet. Medicinering med en potent CYP2D6-hämmare minskar endoxifenkoncentrationen i motsvarande utsträckning.

Huvudmetaboliten av tamoxifen är N-desmetyltamoxifen.

Eliminering

Clearance av tamoxifen sker i två steg, halveringstiden i distributionsfasen är ca 11 timmar som efterföljs av en långsam 7 dagar lång halveringstid för elimineringen. Halveringstiden för N-desmetyltamoxifen är 14 dagar. Läkemedlet utsöndras huvudsakligen som konjugater i avföringen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kroniska toxicitetsstudier har utförts med råttor och möss upp till 15 månader. I dessa djurstudier observerades histopatologiska förändringar i reproduktionsorganen, vilka anses bero på de farmakologiska egenskaperna av tamoxifen. Förändringarna var reversibla. Dessutom ökade frekvensen av katarakt.

Tamoxifen har undersökts i flera *in vitro*- och *in vivo*-studier och det har inte visat sig vara mutagen. I vissa *in vitro*-studier och i *in vivo*-genotoxicitetsstudier utförda med gnagare har tamoxifen observerats vara genotoxiskt efter aktivering i levern.

Hos honråttor hämmade tamoxifen ovulationen och brunstcykeln. Efter att tamoxifenbehandlingen avbröts, återställdes fertiliteten inom några veckor. Hos avkomlingar av mödrar som tidigare behandlats med tamoxifen upptäcktes inga effekter på utvecklingen eller reproduktionsförmågan.

I långtidsstudier uppkom tumörer på könskörtlarna hos möss och i levern hos råttor. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är dock okänd. I djurstudier och kliniska rapporter har man fått tecken på att risken för tumörer i livmoderslemhinnan ökar.

I fostertoxicitetsstudier utförda med flera arter upptäcktes ingen teratogenicitet. Hos kaniner förekom fosterdödlighet vid användning av doser som motsvarar terapeutisk dosering. Tamoxifen hindrar implantationen av en befruktad äggcell med små doser och orsakar missfall hos råttor och kaniner med dygnsdoser som överskrider 2 mg/kg.

Intrauterin exponering för tamoxifen hos möss och tamoxifenbehandling hos nyfödda råttor och möss orsakade bestående förändringar i honornas könsorgan. Reversibla förändringar i reproduktionsorganen förekom också hos vuxna hondjur i samband med långvarig behandling, då de använda dygnsdoserna överskred 0,05 mg/kg. Hos hanråttor minskade tamoxifen vikten av testiklarna och försvagade spermatogenesisen både efter kort- och långvarig behandling. I gnagarmodeller där utvecklingen av reproduktionsorgan under fostertiden undersöktes, orsakade tamoxifen liknande förändringar som estradiol, etinylestradiol, klomifen och dietylstilbestrol (DES). Trots att den kliniska betydelsen av dessa förändringar är okänd, är vissa av dessa förändringar, särskilt vaginal adenos, liknande som hos unga kvinnor som exponerats för DES under fostertiden. Dessa kvinnor har en risk på 1:1 000 att utveckla klarcelligt adenokarcinom i slidan eller livmoderhalsen. Endast ett fåtal unga kvinnor har exponerats för tamoxifen under fostertiden och vaginal adenos i livmoderhalsen eller klarcelligt adenokarcinom har inte rapporterats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse
Laktosmonohydrat
Povidon
Magnesiumstearat
Natriumstärkelseglykolat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid rumstemperatur (15–25 °C) utom syn- och räckhåll från barn.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit polyetenflaska; 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg tablett: 8748

20 mg tablett: 9128

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10 mg tablett:

Datum för det första godkännandet: 16.5.1984

Datum för den senaste förnyelsen: 17.10.2007

20 mg tablett

Datum för det första godkännandet: 2.10.1985

Datum för den senaste förnyelsen: 17.10.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.9.2021