

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TAMOFEN 20 mg -tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 30,4 mg tamoksifeenisitraattia, joka vastaa 20 mg:aa tamoksifeenia.

Täydellinen apuaineluettelo ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä, kuperia tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä T20. Halkaisija 8 mm, korkeus n. 4 mm, paino 220 mg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rintasyövän hoito

4.2 Annostus ja antotapa

Vuorokausiannos on 20–40 mg, ja se voidaan ottaa joko kerta-annoksena tai jaettuna kahteen osa-annokseen. Vuorokausiannos ei saa ylittää 40 mg:aa.

Tabletit tulee niellä kokonaisina ruokailun yhteydessä riittävän nestemäärän kera (esim. lasillinen vettä). Tamoksifeenihoito on yleensä pitkäkestoinen, ja hoitoa valvoo onkologiaan erikoistunut lääkäri.

Pediatriset potilaat

Tamoksifeenia ei tule antaa lapsille.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäät rintasyöpäpotilaat ovat käyttäneet samanlaisia annostuksia.

4.3 Vasta-aiheet

- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6)
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle
- Samanaikainen anastrosoлилääkitys (ks. kohta 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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.).

Tamoksifeenihoitoon on raportoitu liittyneen kohdun limakalvon muutosten lisääntymistä, esimerkiksi 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.

Hyperkalsemiaa voi esiintyä tamoksifeenihoidon alussa potilailla, joilla on luumetastaaseja. Tämän vuoksi näitä potilaita on seurattava huolellisesti hoitoa aloitettaessa, erityisesti, jos samanaikaisesti käytetään kalsiumin eritystä munuaisista vähentävää lääkitystä, esimerkiksi tiatsididiureetteja (ks. kohta 4.5).

Tamoksifeenia on käytettävä varoen potilailla, joilla on leukopenia tai trombosytopenia.

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

Naisia, joilla on suurentunut tromboemolian riski, tulee myös seurata huolellisesti.

Laskimotromboemolian riski on tavallista suurempi samanaikaisen kemoterapian 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, laktoosi-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 verihiutaleiden 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, tromboemolisten tapahtumien, kuten syvän laskimotukoksen ja keuhkoemolian, riski kasvaa (ks. kohta 4.4).

Lääkkeet, jotka vähentävät kalsiumin eritystä munuaisista, esimerkiksi tiatsididiureetit, voivat suurentaa hyperkalsemian riskiä tamoksifeenihoidon alussa potilailla, joilla on luumetastaaseja (ks. kohta 4.4).

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

Tamoksifeeni metaboloituu sytokromi P450 3A4 -entsyymin 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. 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 tamoksifeenhoidon aikana, ei etenään 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 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 tamoksifeenhoidon 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 tamoksifeenhoidon 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 erityy estyy ihmisillä. Lisäksi ei tiedetä, erittyykö tamoksifeeni ihmisellä maitoon. Kun päätetään, lopetetaanko tamoksifeenilääkitys vai imettäminen, on otettava huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja tamoksifeenhoidon hyödyt äidille.

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

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat kuumat aallot, joita esiintyy 10–20 %:lla potilaista ja jotka johtuvat lääkkeen antiestrogeenisestä vaikutuksesta.

Elinjärjestelmä	Erittäin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Erittäin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

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)
Veren ja immunestejärjestelmän häiriöt		Anemia Leukopenia*	Trombosytopenia (arvot yleensä 80 – 90 x 10 ⁹ /l, joskus vähemmän)* Neutropenia		Vaikea neutropenia Pansytopenia
Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt		Seerumin triglyseridiarvojen suureneminen Nesteretentio	Hyperkalsemia (tavallisesti hoitoa aloitettaessa, jos potilaalla on luumetastaaseja)*		Vaikea hypertriglyseridemia Haimatulehdus
Hermoston häiriöt		Heitehuimaus Heikotus Päänsärky		Unettomuus Masennus	
Silmäsairaudet		Näköhäiriöt, kuten kaihi (riski kasvaa, mitä pidempään hoito jatkuu), verkko- tai sarveiskalvomuutokset*		Optikusneuropatia Näköhermon tulehdus Näön heikkeneminen Näköhäiriöt Verkkokalvon surkastuma Näköhermon surkastuma	
Verisuonistohäiriöt		Tromboemboliset komplikaatiot, esim. keuhkoembolia ja syvä laskimotukos (esintyvyys on tavallista yleisempää samanaikaisen kemoterapian aikana)* Iskeemiset aivoverenkiertohäiriöt Jalkakrampit Aivoverisuonitukos Syvä laskimotulehdus	Aivohalvaus		
Ruoansulatuskanavan häiriöt		Pahoinvointi, oksentelu Ruokahaluttomuus Vatsakivut			

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)
Maksa- ja sappihäiriöt		Muutokset maksan entsyymiarvoissa		Rasvamaksa Kolestaasi ja maksatulehdus Keltaisuus	
Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt		Ihottuma Alopesia Hikoilu	Yliherkkyysoireyhtymät, esim. angioedeema	Erythema multiforme Stevens-Johnsonin oireyhtymä pemphigoides bullosus	
Sukupuolielinten ja rintojen häiriöt	Kuumat aallot Kuukautisten väheneminen (premenopausaalisilla naisilla)* Erite emättimestä*	Häpykutina Emätinverenvuoto 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	
Yleisluontoiset ja annostuspaikan häiriöt		Kipu luissa (hoidon alussa) Kipu kasvaimen kohdalla Painonnousu Turvotus		Huonovointisuus Tihentynyt virtsaamisen tarve Alaraajojen jäykkyys	
Hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt				Interstitiaalipneumonia	

* Lisätietoa kohdassa 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

Määrittelemätön ilmaantuvuus: agranulosytoosi, johon liittyy maksasolujen nekroosia.

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/m², todettiin muutoksia EKG:ssä (QT-ajan pidentyminen), ja kun annos oli vähintään 300 mg/m², 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 lääkeaste 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.

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 luuihin. 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. N-desmetyylitamoksifeenilla 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 suuruisesti.

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

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.

Hiiirillä 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 dietyylistilbestroli (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:ssa.

6.5 Pakkaustyyppit ja pakkauskoot

30 ja 100 tablettia. Alumiinilaminaatista ja siihen kuumasaumatusta alumiinifoliosta valmistettu läpipainopakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei ehkä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisiä ohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BAYER OY
PL 415
20101 Turku

8. MYYNTILUVAN NUMERO

8943

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.1.1985 / 22.12.1995

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.06.2011