

## **VALMISTEYHTEENVETO**

### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tamexin 20 mg tabletti

### **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Tamoksifeenisitraatti 30.4 mg vastaten 20 mg tamoksifeenia.  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti

*Valmisteen kuvaus.* Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti toispuolisella jakouralla, koodi "TN/20", halkaisija 10 mm.

### **4. KLIINISET TIEDOT**

#### **4.1 Käyttöaiheet**

Rintasyöpä.

#### **4.2 Annostus ja antotapa**

20 - 40 mg päivässä joko kerta-annoksena tai jaettuna kahteen osa-annokseen.  
Tamoksifeenia ei tule antaa lapsille.

#### **4.3 Vasta-aiheet**

Tamoksifeeniä ei tule käyttää raskauden tai imetyksen aikana. Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tamoksifeenille tai apuaineille.

.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Ennen tamoksifeenihoidon aloittamista on varmistuttava, ettei potilas ole raskaana. Lisäksi potilasta on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä hoidon aikana. Ehkäisyyn ei tule käyttää hormonivalmisteita.

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

Tamoksifeenihoito aiheuttaa menstruaation estymisen tai epäsäännöllisen menstruaation premenopausaalisilla rintasyöpäpotilailla.

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.

Näköhäiriöitä, kuten sarveiskalvomuutoksia, kaihia ja retinopatiaa on raportoitu esiintyneen tamoksifeenihoitoa saavilla potilailla. Tamoksifeenipotilaiden silmät on syytä tarkastaa säännöllisesti myös silmänpohjatutkimuksin. Useimmat hoidon aikana ilmaantuneet silmämuutokset ovat parantuneet, kun tamoksifeenihoito on lopetettu.

Erilaisten kohdun limakalvon muutosten, kuten hyperplasian, polyyppien ja syövän esiintyvyyden on raportoitu lisääntyneen tamoksifeenihoidon yhteydessä. Lisäystä on raportoitu myös kohdun runko-osan syövän esiintyvyydessä. Tamoksifeenihoidossa olevien potilaiden epänormaalin emätinvuodon syyt on aina selvitettävä nopeasti.

Tamoksifeenin hepatokarsinogeenisuudesta on raportoitu jyrksijöillä tehdyissä pitkäaikaisissa karsinogeenisuustutkimuksissa. Maksakarsinoomatapauksia on todettu myös kliinisissä tamoksifeenitutkimuksissa. Eräiden tutkimustulosten perusteella on epäilty myös gastrointestinaalisyöpien esiintyvyyden lisääntyneen rintasyöpäpotilailla tamoksifeenihoidon yhteydessä. Tamoksifeenihoidossa olevien potilaiden maksa-arvoja on syytä seurata säännöllisesti, sillä myös rasvamaksa, kolestaasi, hepatiitti ja maksanekroosi ovat mahdollisia.

Potilaita, joilla on suurentunut tromboemboolian riski, tulee myös seurata huolellisesti.

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.).

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

Hormonivalmisteita, erityisesti estrogeenivalmisteita ei tule käyttää samanaikaisesti tamoksifeenin kanssa, koska nämä voivat heikentää toistensa vaikutusta.

Kun tamoksifeenia käytetään samanaikaisesti varfariinin tai muun kumariiniantikoagulantin kanssa, veren hyytymistä estävä vaikutus voi voimistua merkittävästi, koska tamoksifeeni estää varfariinin metaboliaa. Näiden lääkkeiden yhteiskäyttöä aloitettaessa on suositeltavaa seurata potilasta huolellisesti.

Kun tamoksifeenia käytetään sytotoksisten aineiden/sytostaattien (esim. metotreksaatin, syklofosamidin ja fluorourasiilin) kanssa, tromboemboolian riski kasvaa.

Lääkkeet, jotka vähentävät kalsiumin eritystä munuaisista, esimerkiksi tiatsididiureetit, saattavat lisätä hyperkalsemian riskiä tamoksifeenihoidon yhteydessä.

Anastrotsolin ja letrotsolin ptoisuudet veressä vähenevät käytettäessä samanaikaisesti tamoksifeenin kanssa.

Beksaroteeni ja rifampisiini pienentävät tamoksifeenin plasmapitoisuuksia, kun taas mäkikuisma heikentää tamoksifeenin tehoa indusoimalla sytokromi P450 3A4:ää.

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.

Klopidogreeli voi lisätä tamoksifeenin toksisuutta estämällä sen metaboliaa.

#### 4.6 Raskaus ja imetys

Tamoksifeeniä ei tule käyttää raskauden tai imetyksen aikana. Ennen hoidon aloittamista tulee varmistua siitä, ettei potilas ole raskaana.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tamoksifeenin ei ole havaittu vaikuttavan ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu tamoksifeenihoidon yhteydessä seuraavin esiintymistiheyksin: Erittäin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ), ei tiedossa (esiintyvyyttä ei voida arvioida saatavissa olevan tiedon perusteella).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Veri ja imukudos		<u>Lievä anemia, trombosytopenia ja leukopenia, neutropenia.</u>		Pansytopenia.
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyysoireet.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Nesteretentio.	Hyperkalsemia.	
Psyykkiset haitat	Sekavuus.			
Hermosto	Päänsärky.			
Silmät				<u>Näköhäiriöt, kaihi, sarveiskalvo-</u> <u>muutokset ja re-</u> <u>tinopatia (pitkä-</u> <u>aikaishoidossa</u> <u>korkeilla annok-</u> <u>silla).</u>

Verisuonisto				<u>Tromboembolia.</u>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Pneumoniitti.
Ruoansulatuselimistö	Vatsavaivat, pahoinvointi, oksentelu.			
Maksa ja sappi		Maksa-arvojen muutokset. Rasvamaksa.		Kolestaasi, hepatiitti, keltaisuus.
Iho ja ihonalainen kudos		Ihon kutina.		Alopesia.
Munuaiset ja virtsatiet				
Sukupuolielimet ja rinnat	<u>Kuumat aallot, vaginaverenvuoto, kohtumyömyomat, pruritus vulvae, amenorrhea, epäsäännöllinen menstruaatio.</u>	Kohdun limakalvon liikakasvu, polyypit ja syöpä.		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Lisääntynyt tuumorikipu.		
Tutkimukset		Triglyseridiarvojen nousu (toisinaan yhdessä pankreatiitin kanssa).		

#### 4.9 Yliannostus

Tamoksifeenin yliannostus lisää sen antiestrogeenivaikutuksesta johtuvia haittavaikutuksia. Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta, joten hoito yliannostuksen yhteydessä on oireiden mukaista. Eläinkokeissa on hyvin korkeilla annoksilla todettu myös estrogeenivaikutusten olevan mahdollisia.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi: Antiestrogeenit, L02BA01

Tamoksifeeni on synteettinen ei-steroidinen antiestrogeenilääke. Sitä käytetään postmenopausaalisilla potilailla pääasiassa estrogeenireseptoriposiitivisen rintasyövän hoidossa. Tamoksifeeni kilpailee estrogeenin kanssa sitoutumisesta soluliman estrogeenireseptoreihin, ja muodostunut tamoksifeeni-estrogeenireseptorikompleksi

sitoutuu tumaan siirryttyään tuman kromatiiniin. Näin muodostuneelta tamoksifeenikompleksilta puuttuu lähes täysin estrogeenivaikutus. Sen seurauksena tyypilliset DNA- ja RNA-synteesiä stimuloivat estrogeenivaikutukset estyvät ja solunjakautuminen estrogeeniriippuvaisessa kudoksessa alenee.

Tamoksifeeni on osoittautunut tehokkaaksi leikkauksen tai munasarjojen poiston jälkeen uusiutuneen rintasyövän hoidossa sekä tapauksissa, joissa potilasta ei voida leikata. Tamoksifeenin hoitovaste on yhtä hyvä tai parempi kuin androgeenisessä tai estrogeenisessä hoidossa, lisäksi sen siedettävyyden on parempi ja haittavaikutukset vähäisempiä.

Tamoksifeenin kliinisen vasteen vaihtelu saattaa liittyä CYP2D6 polymorfiaan. Hitailta metaboloijilla lääkeaine 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.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Tamoksifeeni imeytyy suun kautta annettuna hyvin, ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan 3-6 tunnin kuluessa. Tavallisella annoksella plasman terapeuttinen tamoksifeenitaso saavutetaan 6-8 viikossa. Tamoksifeenin eliminaatio on kaksivaiheinen. Intiaalivaiheen eliminaation puoliintumisaika on 7-14 tuntia, kun taas terminaalivaiheessa se on 3-21 päivää. Tamoksifeeni metaboloituu maksassa. Enterohepaattisen kierron jälkeen metaboliitit eliminoituvat pääasiassa konjugaatteina ulosteeseen.

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 suuruusasti.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Tamoksifeenin akuutti toksisuus on testattu hiirillä ja rotilla. Oraalinen LD<sub>50</sub> hiirillä on 3 g/kg ja rotilla 2,5 g/kg. Intravenoosi LD<sub>50</sub> molemmilla eläinlajeilla on n. 62,5 mg/kg. Kroonisissa toksisuustutkimuksissa sekä rotilla että hiirillä todettiin histopatologisia muutoksia, jotka selittyvät tamoksifeenin farmakologisilla ominaisuuksilla ja jotka ovat yleensä palautuvia. Moninaisissa mutageenisuustutkimuksissa ei ole todettu mitään viitteitä tamoksifeenin mutageenisuudesta. Pitkäaikaisissa toksisuustutkimuksissa rotilla havaittiin maksakasvaimia ja hiirillä kasvaimia gonadeissa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mikrokiteinen selluloosa, kalsiumvetyfosfaattidihydraatti, povidoni, natriumtärkkelysglykolaatti, magnesiumstearaatti ja vedetön kolloidinen piidioksidi.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C alkuperäispakkauksessa.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

30 ja 100 tablettia PVC/alumiini läpipainopakkauksessa.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

10976

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.5.1993/28.6.1996/15.5.2001/8.11.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.1.2011