

**TAMOXIFEN TEVA 10 MG  
TAMOXIFEN TEVA 20 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 7 maart 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 1**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tamoxifen Teva 10 mg, tabletten

Tamoxifen Teva 20 mg, tabletten

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Tamoxifen Teva 10 mg bevat 15,2 mg tamoxifencitraat, overeenkomend met 10 mg tamoxifen, per tablet.

Tamoxifen Teva 20 mg bevat 30,3 mg tamoxifencitraat, overeenkomend met 20 mg tamoxifen, per tablet.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet Tamoxifen Teva 10 mg bevat 94 mg lactose.

Elke tablet Tamoxifen Teva 20 mg bevat 94 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tabletten.

De tabletten zijn wit en aan beide zijden bol.

**4. KLINISCHE GEGEVENS**

**4.1 Therapeutische indicaties**

Tamoxifen Teva kan worden toegepast bij de behandeling van hormoongevoelige tumoren zoals mammacarcinoom.

**4.2 Dosering en wijze van toediening**

De aanbevolen aanvangsdosering is 20 mg per dag, desgewenst verdeeld over twee doses van 10 mg. Indien binnen een maand geen effect wordt gezien, dient de dosering verhoogd te worden tot 40 mg (bijv. twee tabletten van 20 mg) in een keer of verdeeld over twee doses à 20 mg per dag. De optimale behandelingsduur van Tamoxifen Teva moet nog worden vastgesteld.

De aanbevolen doseringen zijn allemaal mogelijk met dit product, echter er zijn producten met een andere sterkte beschikbaar.

**TAMOXIFEN TEVA 10 MG  
TAMOXIFEN TEVA 20 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 7 maart 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 2**

***Kinderen***

Het gebruik van Tamoxifen Teva bij kinderen wordt niet aanbevolen, omdat de veiligheid en werkzaamheid niet is vastgesteld.

**4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap. Premenopauzale patiënten dienen voor de aanvang van de behandeling zorgvuldig onderzocht te worden ter uitsluiting van zwangerschap (zie ook rubriek 4.6).

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

- Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld in verband met behandeling met Tamoxifen Teva. Op het moment dat tamoxifen wordt voorgeschreven, moeten patiënten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als er tekenen en symptomen optreden die wijzen op deze reacties, moet Tamoxifen Teva onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien van toepassing). Als de patiënt een ernstige reactie heeft ontwikkeld zoals SJS of TEN tijdens het gebruik van Tamoxifen Teva, mag de behandeling met Tamoxifen Teva bij deze patiënt op geen enkel moment opnieuw worden gestart.
- Bij patiënten met erfelijk angio-oedeem kan tamoxifen symptomen van angio-oedeem induceren of verergeren.
- Bij een deel van premenopauzale patiënten die tamoxifen gebruiken bij de behandeling van borstkanker, wordt de menstruatie onderdrukt.
- In samenhang met behandeling met tamoxifen is een verhoogde incidentie gemeld van endometriumveranderingen, waaronder hyperplasie, poliepen en carcinomen en sarcoma (meestal maligne gemengde Mullerian tumoren). Het onderliggende werkingsmechanisme is niet geheel bekend, maar deze veranderingen houden vermoedelijk verband met de oestrogene eigenschappen van tamoxifen. Iedere vrouw met abnormale gynaecologische klachten of pijn of druk in het bekken tijdens of na behandeling met Tamoxifen Teva, in het bijzonder vaginale bloedingen of onregelmatige bloedingen pre-menopauzaal, dient onverwijld hiervoor onderzocht te worden.
- Vrouwen bij wie de baarmoeder niet verwijderd is, dienen eenmaal per jaar gecontroleerd te worden op veranderingen van het endometrium. Bij vrouwelijke patiënten met tumormetastases dient (door de behandelde arts) bepaald te worden hoe vaak controle van het endometrium nodig is.
- Bij aanvang van de behandeling kan er een opleving (flare) van de tumor optreden, al dan niet gepaard gaande met lokale pijn (vooral in botmetastasen), zwelling en roodheid van het aangedane weefsel. Dit kunnen verschijnselen zijn van een goede respons en deze zullen dan spontaan verdwijnen.
- Bij patiënten met botmetastasen bestaat de mogelijkheid dat een hypercalciëmie ontstaat. In dat

**TAMOXIFEN TEVA 10 MG  
TAMOXIFEN TEVA 20 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 7 maart 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 3**

- geval is het noodzakelijk de dosering aan te passen (tijdelijk verlagen of te onderbreken) en de bijwerkingen symptomatisch te behandelen.
- Bij patiënten met een bekende hyperlipidemie (waaronder familiair hypercholesterolemie) wordt aangeraden om regelmatig plasmatriglyceriden en cholesterol te bepalen.
  - De vorming van de overheersende actieve metaboliet endoxifen verloopt via het polymorfe CYP2D6 isoenzym. Uit literatuur blijkt dat CYP2D6 poor metabolizers een verlaagde endoxifen-plasmaspiegel hebben. Endoxifen is één van de belangrijkste actieve metabolieten van tamoxifen (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige behandeling met middelen die CYP2D6 remmen, kan leiden tot afgenomen concentraties van de actieve metaboliet endoxifen. Daarom moet toediening van sterke CYP2D6-remmers (bijv. paroxetine, fluoxetine, kinidine, cinacalcet en bupropion) zo veel mogelijk worden vermeden gedurende de behandeling met tamoxifen (zie rubriek 4.5 en 5.2).
  - De voor- en nadelen van tamoxifen gebruik dienen tegen elkaar afgewogen te worden bij vrouwen die in het verleden trombo-embolische complicaties hebben gehad.

### Hulpstof

#### *Lactose*

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### *Anticoagulantia van het coumarine-type*

Gelijktijdig gebruik van tamoxifen en anticoagulantia van het coumarinetype kan een stijging van het anticoagulerend effect geven. Bij het starten van een dergelijke combinatie wordt aangeraden de patiënten nauwlettend te controleren.

#### *Cytotoxische middelen*

Gelijktijdig gebruik van tamoxifen en cytotoxische middelen geeft een verhoogde kans op het optreden van trombo-embolische complicaties.

#### *Cytochroom P450 3A4*

De voornaamste route voor metabolisme van tamoxifen bij mensen is demethylering, gekatalyseerd door het CYP3A4 enzym. In de literatuur wordt melding gemaakt van de farmacokinetische interactie met rifampicine, dat het CYP3A4 induceert, wat leidt tot een verlaging van tamoxifen plasmaspiegels. De verwachting is dat dit effect ook op kan treden met andere CYP3A4-inducers, zoals fenytoïne, carbamazepine en dexamethason. De klinische relevantie hiervan in de praktijk is onbekend.

#### *CYP2D6-remmers*

In de literatuur is melding gemaakt van de farmacokinetische interactie met CYP2D6-remmers, waarbij een afname werd gezien van 65-75% in de plasmawaarden van één of meer actieve vormen van het geneesmiddel, d.w.z. endoxifen. Een verminderde werkzaamheid van tamoxifen is in een aantal studies gemeld bij gelijktijdig gebruik met bepaalde SSRI-antidepressiva (bijv. paroxetine). Aangezien een

**TAMOXIFEN TEVA 10 MG  
TAMOXIFEN TEVA 20 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 7 maart 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 4**

verminderde werking van tamoxifen niet kan worden uitgesloten, moet gelijktijdige toediening van sterke CYP2D6-remmers (bijv., paroxetine, fluoxetine, kinidine, cinacalcet en bupropion) zo veel mogelijk worden vermeden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

*Hormoonpreparaten*

Hormoonpreparaten, in het bijzonder oestrogenen (bijv. orale anticonceptiemiddelen) dienen niet gecombineerd te worden met tamoxifen omdat deze middelen elkaars werking kunnen verminderen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

***Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie voor mannen en vrouwen***

Aangezien tamoxifen mogelijk genotoxisch is (zie rubriek 5.3) moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met tamoxifen en gedurende 9 maanden na beëindiging van de behandeling.

Mannen wordt aangeraden effectieve anticonceptie te gebruiken en geen kind te verwekken tijdens de behandeling met tamoxifen en gedurende 6 maanden na beëindiging van de behandeling.

***Zwangerschap***

Zwangerschap vormt een contra-indicatie voor een behandeling met tamoxifen vanwege het genotoxische potentieel (zie rubrieken 4.3 en 5.3). Bij premenopauzale vrouwen dient derhalve zwangerschap uitgesloten te zijn. Vrouwen moeten op de hoogte worden gesteld van de potentiële risico's voor de foetus indien zij zwanger worden tijdens of binnen negen maanden na het beëindigen van de therapie met tamoxifen. Er is een klein aantal meldingen gemaakt van spontane abortus, geboortefwijking en foetale dood nadat vrouwen tamoxifen hebben gebruikt, een causaal verband is echter niet vastgesteld.

***Borstvoeding***

Beperkte gegevens suggereren dat Tamoxifen Teva en zijn actieve metabolieten worden uitgescheiden en zich na verloop van tijd ophopen in de moedermelk. Tamoxifen dient daarom niet te worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding. Bij de beslissing om de therapie met tamoxifen te staken gedurende de lactatieperiode dan wel de borstvoeding te stoppen, dient het belang van de therapie voor de patiënt in ogenschouw genomen te worden.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er zijn geen aanwijzingen dat tamoxifen het reactievermogen nadelig zou beïnvloeden. Echter, wanneer bijwerkingen als duizeligheid of verminderd gezichtsvermogen optreden, is een negatieve beïnvloeding van de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te gebruiken mogelijk.

#### **4.8 Bijwerkingen**

In het algemeen zijn de bijwerkingen gerelateerd aan het farmacologisch effect zoals vasomotore

**TAMOXIFEN TEVA 10 MG  
TAMOXIFEN TEVA 20 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 7 maart 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 5**

bijwerkingen zoals opvliegers of transpireren, vaginaal bloedverlies, vaginale afscheiding, pruritus vulvae, tumor 'flare', irreguliere menses of amenorroe (zie ook rubriek 4.4).

Indien dergelijke bijwerkingen hevig zijn, kan het mogelijk zijn deze te doen verminderen middels een eenvoudige verlaging van de dosis (binnen het aanbevolen dosisbereik) zonder daarbij de controle over de ziekte te verliezen.

Wat betreft het optreden van huiduitslag moet er rekening mee worden gehouden dat dit een uiting van overgevoeligheid kan zijn waarna de toediening onverwijld gestaakt dient te worden (zie ook rubriek 4.3).

Een aantal andere primaire tumoren, die voorkomen op plaatsen anders dan het endometrium en de tegenoverliggende borst, zijn waargenomen tijdens klinische trials bij de behandeling van borstkankerpatiënten met tamoxifen. Er is echter geen causaal verband vastgesteld en de klinische relevantie van deze waarnemingen blijft onduidelijk.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens het gebruik van Tamoxifen Teva.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

*Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )*

*Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )*

*Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )*

*Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )*

*Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )*

*Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).*

**Onderzoeken**

*Vaak:* verhoogde triglyceridenspiegels.

*Soms:* verandering in de leverenzymspiegels.

**Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

*Soms:* leukopenie, trombocytopenie (meestal alleen maar tot 80.000-90.000 per mm<sup>3</sup> doch enkele keren lager), anemie, neutropenie.

*Niet bekend:* agranulocytose.

**Zenuwstelselaandoeningen**

*Vaak:* hoofdpijn, duizeligheid (licht/ijl gevoel in het hoofd).

**Oogaandoeningen**

*Vaak:* veranderingen van de cornea, retinopathie, cataract.

*Zelden:* optische neuropathie, optische neuritis.

*Niet bekend:* blindheid.

**TAMOXIFEN TEVA 10 MG  
TAMOXIFEN TEVA 20 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

Datum : 7 maart 2024

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

Bladzijde : 6

**Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

*Zeer zelden:* interstitiële pneumonitis.

**Maagdarmsstelselaandoeningen**

*Vaak:* gastro-intestinale intolerantie (zoals misselijkheid en/of braken).

*Zelden:* pancreatitis.

**Huid- en onderhuidaandoeningen**

*Zeer vaak:* transpireren.

*Vaak:* alopecia, huiduitslag.

*Zelden:* toxische epidermale necrolyse.

*Zeer zelden:* erythema multiforme, Steven-Johnson syndroom, bulleus pemfygoïd, cutane lupus erythematosus.

*Niet bekend:* exacerbatie van erfelijk angio-oedeem.

**Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen**

*Vaak:* kramp in benen.

*Niet bekend:* milde artralgie c.q. artritis.

**Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

*Vaak:* vochtretentie.

*Soms:* hypercalciëmie (bij patiënten met botmetastasen).

**Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)**

*Soms:* endometriumcarcinoom, fibromyomen van de uterus, sarcomen van de uterus, (maligne gemengde Mullerian tumoren).

*Niet bekend:* een aantal andere primaire tumoren (zie ook rubriek 4.4).

**Bloedvataandoeningen**

*Zeer vaak:* opvliegers.

*Vaak:* ischemische cerebrovasculaire voorvallen, trombo-embolische complicaties (waaronder trombose van diepe venen en pulmonaalembolie. Er zijn aanwijzingen voor een toegenomen incidentie van deze klachten bij patiënten die therapie met tamoxifen ondergaan. Een causaal verband met tamoxifen is echter niet vastgesteld).

**Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

*Zeer vaak:* vermoeidheid.

*Niet bekend:* bot- en tumorpijn.

**Immuunsysteemaandoeningen**

*Zelden:* overgevoelighedsreacties (waaronder angioneurotisch oedeem).

**Lever- en galaandoeningen**

**TAMOXIFEN TEVA 10 MG  
TAMOXIFEN TEVA 20 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 7 maart 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 7**

*Zelden:* ernstige leverafwijkingen waaronder cholestase, hepatitis en vette lever.

*Niet bekend:* levercel necrose.

***Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen***

*Zeer vaak:* vaginaal bloedverlies, vaginale afscheiding, pruritus vulvae, irreguliere menses.

*Vaak:* amenorroe, veranderingen van het endometrium, waaronder hyperplasie en poliepen.

*Soms:* fibromyomen van de uterus.

*Zelden:* endometriose, ovariumcysten (bij premenopauzale patiënten).

***Psychische stoornissen***

*Niet bekend:* depressie.

***Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties***

*Zeer zelden:* recall fenomeen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Bij overdosering kan een toename van de eerdergenoemde farmacologische bijwerkingen gezien worden. Bij ernstige chronische overdosering zijn daarnaast neurotoxische effecten (duizeligheid, tremor, hyperreflexie, ademhalingsdepressie, ataxie en convulsies), een verlengd QT-interval op het ECG en ademhalingsdepressie gemeld. Uit dierexperimenteel onderzoek is opgemerkt dat zeer extreme overdosering (100-200 maal de aanbevolen dagdosering) oestrogene effecten kan veroorzaken.

De behandeling bestaat uit het verminderen van de absorptie en is verder symptomatisch. Er is geen specifiek antidotum.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Anti-oestrogenen, ATC-code: L02BA01.

Tamoxifen is een non-steroïd trifenylethyleenderivaat dat een complex spectrum aan oestrogeen-antagonist- en oestrogeen-agonist-achtige farmacologische effecten in verschillende weefsels vertoont. Bij borstkankerpatiënten oefent tamoxifen op de tumor hoofdzakelijk een anti-oestrogene werking uit, daarbij de werking van endogeen oestrogeen remmend door oestrogeen te verhinderen met de

**TAMOXIFEN TEVA 10 MG  
TAMOXIFEN TEVA 20 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 7 maart 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 8**

oestrogeenreceptor te binden. Van de adjuvante behandeling met tamoxifen bij vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve/onbekende borsttumor is aangetoond dat het de terugkeer van de ziekte significant vermindert en 10-jaars overleving verbetert. Deze gunstige effecten lijken onafhankelijk te zijn van leeftijd, menopauzale status, tamoxifendosering en aanvullende chemotherapie. Klinische onderzoeken hebben echter ook enig gunstig effect aangetoond bij oestrogeenreceptor negatieve tumoren bij patiënten met vroege óf gemetastaseerde ziekte, hetgeen kan duiden op andere werkingsmechanismen. Tamoxifen bezit ook enige oestrogene effecten op endometrium, bot, hypofyse en bloedlipiden.

Het werkingsmechanisme van tamoxifen is nog niet volledig opgehelderd. *In-vitro* onderzoek suggereert een directe binding met de oestrogeenreceptor en daardoor een verstoorde RNA-transcriptie en een verminderde celproliferatie. Het tegengaan van de celproliferatie wordt ook veroorzaakt door de invloed van tamoxifen op groeifactoren (TGF $\alpha$ , TGF $\beta$ , IGF-I).

Bij postmenopauzale vrouwen veroorzaakt tamoxifen een daling van LH-, FSH- en prolactineconcentraties, zonder dat deze concentraties buiten normaalwaarden vallen. Gedurende de eerste week van de behandeling zal ook de GnRH-concentratie dalen om dan vervolgens weer tot de uitgangswaarde terug te keren. Bij postmenopauzale vrouwen heeft tamoxifen geen invloed op de plasmaconcentraties van de oestrogenen. Tevens is gemeld dat tamoxifen bij postmenopauzale vrouwen leidt tot handhaving van de minerale botdichtheid.

Bij premenopauzale vrouwen kunnen tijdens de behandeling met tamoxifen de oestrogeen- en progestageenconcentraties stijgen. Na het staken van de behandeling zullen dan weer de uitgangswaarden terugkeren.

De affiniteit van de natuurlijke oestrogenen voor de oestrogeenreceptoren is vele malen groter dan de affiniteit van tamoxifen. Echter, het gunstige effect bij premenopauzale patiënten zoals aangetoond in diverse onderzoeken, wijst erop dat de tamoxifenspiegels in het bloed, zoals bereikt met een gewoonlijke dosering, voldoende is om een effectieve oestrogeenblokkade te handhaven. Tamoxifen veroorzaakt een verhoging van de steroïd- en thyroxinebindende eiwitten. Dit kan een effect hebben op de concentraties van cortisol en schildklierhormonen. Daarnaast verlaagt tamoxifen de plasmaconcentraties van het antitrombine III. De spiegels van totaal cholesterol en LDL-cholesterol in het bloed vertonen bij postmenopauzale vrouwen een vermindering met 10-20%.

De status van CYP2D6-polymorfisme kan in verband worden gebracht met variabiliteit in de klinische respons op tamoxifen. Poor metabolizers kunnen een verminderde respons vertonen. De gevolgen van deze bevindingen voor de behandeling van CYP2D6 poor metabolizers zijn nog niet volledig opgehelderd (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2).

#### CYP2D6-genotype

De beschikbare klinische gegevens wijzen erop, dat patiënten die homozygoot zijn voor niet-functionele CYP2D6-allelen, bij de behandeling van borstkanker met tamoxifen een verminderde werking kunnen ondervinden.

De beschikbare studies zijn vooral bij postmenopauzale vrouwen uitgevoerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**



**TAMOXIFEN TEVA 10 MG  
TAMOXIFEN TEVA 20 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 7 maart 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 9**

**Absorptie**

Tamoxifen wordt na orale toediening goed geabsorbeerd, waarbij maximale serumconcentraties worden bereikt binnen 4-7 uur.

**Distributie**

Het wordt in hoge mate aan plasma-eiwitten gebonden (>99%). Tevens wordt het sterk in de weefsels gebonden, zodat het fictief verdelingsvolume zeer groot is.

Na een toediening gedurende circa 4 weken wordt "steady-state" bereikt (circa 300 ng/ml bij dagelijks 40 mg; circa 115 ng/ml bij dagelijks 20 mg). Er wordt daarbij een grote interindividuele spreiding gezien in plasmaconcentraties: bij dosering van 40 mg/dag (in twee doses) tussen 150 en 500 ng/ml.

**Biotransformatie**

Tamoxifen wordt voornamelijk via CYP3A4 gemetaboliseerd tot N-desmethyl-tamoxifen, dat vervolgens verder wordt gemetaboliseerd door CYP2D6 tot endoxifen, een andere actieve metaboliet.

Bij patiënten bij wie het CYP2D6-enzym ontbreekt, zijn de endoxifenconcentraties ongeveer 75% lager dan bij patiënten met een normale CYP2D6-activiteit. Toediening van sterke CYP2D6-remmers vermindert de endoxifen-blootstelling in vergelijkbare mate.

**Eliminatie**

De conjugaten worden tezamen met onveranderd tamoxifen hoofdzakelijk via de gal en de ontlasting uitgescheiden. Een deel van de dosis doorloopt, als tamoxifen of als biotransformatieproduct, een enterohepatische kringloop.

Door het grote verdelingsvolume is de eliminatiehalfwaardetijd na herhaalde toediening zeer lang, circa 7 dagen voor tamoxifen, circa 14 dagen voor desmethyl-tamoxifen, de belangrijkste circulerende metaboliet.

**5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Tamoxifen induceert geen directe mutaties in enkele *in-vitro* en *in-vivo* testen, maar geeft wel DNA schade in bepaalde testen (DNA adducten in ratten, DNA repair, micronuclei). De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend.

In lange-termijn dierexperimenteel onderzoek van tamoxifen is melding gemaakt van tumoren van de gonaden bij muizen en van levertumoren bij ratten. De klinische relevantie van deze bevindingen is nog niet duidelijk. Reproductie-toxicologische studies met tamoxifen in ratten, konijnen en apen hebben geen ernstige structurele of morfologische afwijkingen aangetoond. Tamoxifen werd getest in knaagdiermodellen voor de foetale ontwikkeling van de voortplantingsorganen. In deze testen werd tamoxifen in verband gebracht met veranderingen, vergelijkbaar met die veroorzaakt door oestradiol, ethinyloestradiol, clomifeen en diethylstilbestrol (DES).

Hoewel de klinische relevantie van deze in knaagdiermodellen waargenomen veranderingen onbekend is, zijn enkele hiervan, met name vaginale adenose, vergelijkbaar met de veranderingen zoals waargenomen in jonge vrouwen die waren blootgesteld aan DES in utero. Deze in utero aan DES blootgestelde jonge vrouwen hebben een kans van 1 op 1000 om een "clear cell" carcinoom van de vagina of cervix te ontwikkelen. Slechts een klein aantal zwangere vrouwen is blootgesteld aan

**TAMOXIFEN TEVA 10 MG  
TAMOXIFEN TEVA 20 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 7 maart 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 10**

tamoxifen. Tot op heden zijn er geen gevallen gemeld waarin zulke blootstellingen hebben geleid tot vaginale adenose of "clear cell" carcinoom van de vagina of cervix bij jonge vrouwen welke in utero waren blootgesteld aan tamoxifen. De follow-up is echter nog te kort en te beperkt om uitspraken te kunnen doen of deze kunnen voorkomen als gevolg van zulke blootstellingen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Aardappelzetmeel, lactose, povidon (E1201), cellulose (E460), magnesiumstearaat (E572), siliciumdioxide (E551).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies**

PVC/Al blisters, PVC/PVDC/Al blisters, Al/Al blisters, PE tablettencontainer of PP tablettencontainer.

Tamoxifen Teva is verpakt in blisterverpakkingen à 30 en 100 tabletten, in tablettencontainers à 50, 100 en 250 tabletten en in eenheidsafleververpakkingen (EAV) à 50 (50x1) tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**TAMOXIFEN TEVA 10 MG  
TAMOXIFEN TEVA 20 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 7 maart 2024**

**Bladzijde : 11**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 09322, tabletten 10 mg  
RVG 10635, tabletten 20 mg

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

RVG 09322:  
Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 april 1982  
Datum van laatste verlenging: 19 april 2017

RVG 10635:  
Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 juni 1985  
Datum van laatste verlenging: 12 juni 2015

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.6: 3 april 2024.

0324.29v.LD