

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamoxifen Mylan 10 mg, tabletten
Tamoxifen Mylan 20 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tamoxifen Mylan 10 mg en 20 mg tabletten bevatten per tablet tamoxifencitraat overeenkomend met respectievelijk 10 mg en 20 mg tamoxifen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Tamoxifen Mylan 10 mg, tabletten: witte, ronde, biconvexe tablet met de inscriptie "TN 10" aan één zijde en de inscriptie "G" aan de andere zijde.

Tamoxifen Mylan 20 mg, tabletten: witte, ronde, biconvexe tablet met een breukstreep en de inscriptie "TN 20" aan één zijde en de inscriptie "G" aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Palliatieve behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom indien de tumor hormoongevoelig is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Begindosis 20 mg per dag, desgewenst verdeeld over twee doses à 10 mg. Indien binnen een maand geen effect wordt gezien, kan de dosering worden verhoogd tot 40 mg per dag, desgewenst in twee doses.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij aanvang van de behandeling kan er een opleving (flare) van het mammacarcinoom optreden, al dan niet gepaard gaande met lokale pijn (vooral in botmetastasen), vergroting van de tumor en een erytheem van de lesies. Dit kunnen verschijnselen zijn van een goede respons en deze zullen dan spontaan verdwijnen.

Gedurende de behandeling kan, in het bijzonder bij patiënten met botmetastasen, een hypercalciëmie ontstaan (conservatieve behandeling is in de meeste gevallen voldoende, soms kan echter een geforceerde diurese nodig zijn).

Bij gebruik van tamoxifen is de kans op het ontwikkelen van een endometriumcarcinoom verhoogd,

evenals de ontwikkeling van endometriumhyperplasie en poliepen.

Bij vertraagde microchirurgische borstreconstructie kan tamoxifen het risico op microvasculaire flap complicaties vergroten.

Uit literatuur blijkt dat CYP2D6 poor metabolizers een verlaagde endoxifen-plasmaspiegel hebben. Endoxifen is een 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 rubrieken 4.5 en 5.2).

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. 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 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, mag de behandeling met tamoxifen 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.

Aangezien tamoxifen mogelijk genotoxisch is, 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.

In onderzoek bij premenopauzale vrouwen die met tamoxifen werden behandeld ter vermindering van het risico op borstkanker of voor de behandeling van borstkanker, is melding gemaakt van afnames van de botmineraaldichtheid. Vrouwen in de premenopauze die tamoxifen gebruiken, moeten geadviseerd worden over maatregelen om de botgezondheid te behouden, volgens lokale klinische richtlijnen.

Bij de aanbevolen dosering kan tamoxifen het QTc-interval op het electrocardiogram (ECG) verlengen, met name bij patiënten met onderliggende risico's op QT-verlenging, onder wie patiënten met cardiale comorbiditeiten of patiënten die reeds behandeld worden met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5). ECG- en elektrolytenbewaking wordt bij dergelijke patiënten aanbevolen.

Dit middel bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van tamoxifen en anticoagulantia van het cumarinetype kan een stijging van het anti-coagulerend effect geven.

Bij de aanbevolen dosering kan tamoxifen het QTc-interval op het electrocardiogram (ECG) verlengen. Gelijktijdig gebruik van tamoxifen met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, kan de QT-verlenging verder versterken. Daarom is voorzichtigheid geboden bij een dergelijke combinatie en wordt ECG- en elektrolytenmonitoring aanbevolen bij dergelijke patiënten (zie rubriek

4.4).

In de literatuur is melding gemaakt van een 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 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).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

Aangezien tamoxifen mogelijk genotoxisch is, 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 is gecontra-indiceerd bij een behandeling met tamoxifen, een zwangerschap dient derhalve te worden uitgesloten.

Borstvoeding

Bepaalde gegevens suggereren dat tamoxifen en zijn actieve metabolieten worden uitgescheiden en zich na verloop van tijd ophopen in de moedermelk, daarom wordt het geneesmiddel niet aanbevolen tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Bij de beslissing om de borstvoeding te staken of tamoxifen stop te zetten, moet rekening worden gehouden met het belang van het geneesmiddel voor de moeder.

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

Dit middel heeft weinig of geen invloed op het besturen van voertuigen en het gebruik van machines. Echter, vermoeidheid is gemeld bij het gebruik van dit middel en voorzichtigheid is geboden bij het besturen van voertuigen of het gebruik van machines, als dergelijke symptomen aanhouden.

4.8 Bijwerkingen

Tabel met bijwerkingen

De tabel hieronder geeft bijwerkingen naar MedDRA systeem/orgaanklasse. Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gepresenteerd op volgorde van afnemende ernst.

De frequentie van bijwerkingen wordt gecategoriseerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/100$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en het lymfestelselaandoeningen	Soms	Trombocytopenie, leukopenie,
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Hypercalciëmie, gewichtstoename,
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Zintuigelijke stoornissen (waaronder paresthesie en dysgeusie)

Orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
	Soms	Depressie, hoofdpijn, duizeligheid
Oogaandoeningen	Soms	Retinopathie, keratopathie, neuritis optica
Hartaandoeningen	Vaak	Versnelde hartslag
	Niet bekend	QT-verlenging
Bloedvataandoeningen	Vaak	Trombo-embolische complicaties, microvasculaire trombose
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Obstipatie
	Soms	Misselijkheid, braken
Lever- en galaandoeningen	Soms	Leverfunctiestoornissen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Zweten
	Soms	Hirsutisme, alopecia, droge huid
	Zelden	Toxische epidermale necrolyse
	Niet bekend	Exacerbatie van erfelijk angio-oedeem
Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms	Milde artralgie, artritis
	Niet bekend	Verminderde botmineraaldichtheid (premenopauzale vrouwen)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Irregulaire menses, vaginale afscheiding, irritatie van vagina of externe genitalia en vaginaal bloedverlies
	Zelden	Amenorroe, ovariumcysten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zeer zelden	“Radiation recall”

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.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen bekend van chronische dan wel acute overdosering. Een specifiek antidotum is niet bekend.

Er zijn meldingen in de literatuur dat tamoxifen toegediend in een veelvoud van de standaarddosis gepaard kan gaan met verlenging van het QT-interval op het ECG.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hormoonantagonisten en verwante bestanddelen; anti-oestrogenen
ATC-code: L02BA01

Tamoxifen is een niet-steroïd trifenylethyleenderivaat dat meestal wordt beschouwd als een oestrogeen antagonist. Echter in sommige weefsels c.q. organen (bijv. bot en hypofyse) bezit tamoxifen ook enige oestrogene effecten. Het werkingsmechanisme van tamoxifen is nog niet volledig opgelost. 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 (growth factor a en b, EGF, IGF-I).

De affiniteit van de natuurlijke oestrogenen voor de oestrogeenreceptor is vele malen groter dan de affiniteit van tamoxifen. Bij premenopauzale vrouwen is dan ook van belang om de natuurlijke oestrogeenproductie te onderdrukken.

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.

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.

Tamoxifen veroorzaakt een verhoging van de steroïd- en thyroxine-bindende eiwitten. Dit kan een effect hebben op de concentraties van cortisol en schildklierhormonen. Daarnaast verlaagt tamoxifen de plasmaconcentraties van het antitrombine III en van cholesterol, waarbij de grootste verlaging wordt gezien in het LDL-cholesterol.

CYP2D6-polymorfisme

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

Absorptie

Tamoxifen wordt na orale toediening goed geabsorbeerd.

Distributie

Het wordt in hoge mate aan plasma-eiwitten gebonden. 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. Er wordt daarbij een individuele spreiding gezien in plasmaconcentraties: bij een dosering van 40 mg/dag (in twee doses) tussen 100 en 150 ng/ml.

Biotransformatie

Tamoxifen wordt eerst omgezet in de werkzame biotransformatieproducten desmethyl-tamoxifen en 4-hydroxytamoxifen en vervolgens via tussenproducten in conjugaten.

CYP2D6-polymorfisme

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 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 12 dagen voor desmethyltamoxifen, de belangrijkste circulerende metaboliet.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Bij ratten is een verhoogde incidentie van levertumoren waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Maïszetmeel
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat.

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. De verpakking zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht en licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 mg tabletten:

Alu/PVC blisterverpakkingen met 10, 20, 30, 50, 60, 100 en 500 tabletten

Securitainer (polypropyleen flacon met PE deksel) met 60, 100, 250 en 500 tabletten.

High-Density Polyethyleen (HDPE) potten met polypropyleen (PP) schroefdop met Aluminiumfolie seal liner met 60, 100, 250 en 500 tabletten.

20 mg tabletten:

Alu/PVC blisterverpakkingen met 10, 20, 30, 50, 60, 100 en 500 tabletten.

Securitainer met 60, 100, 250 en 500 tabletten.

High-Density Polyethyleen (HDPE) potten met polypropyleen (PP) schroefdop met Aluminiumfolie seal liner met 60, 100, 250 en 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Mylan B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 11197 - Tamoxifen Mylan 10 mg, tabletten
RVG 11198 - Tamoxifen Mylan 20 mg, tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 november 1986
Datum van laatste verlenging: 12 november 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9: 16 april 2026.