

## 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).

#### *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.

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**

#### *Zwangerschap*

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

#### *Borstvoeding*

Het is niet bekend of tamoxifen in de moedermelk wordt uitgescheiden. Tamoxifen dient daarom niet te worden gebruikt tijdens de lactatieperiode.

### **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  $< 1/10$ ); 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
<b>Bloed- en het lymfestelselaandoeningen</b>	Soms	Trombocytopenie, leukopenie,
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Soms	Hypercalciëmie, gewichtstoename,
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Vaak	Zintuigelijke stoornissen (waaronder paresthesie en dysgeusie)
	Soms	Depressie, hoofdpijn, duizeligheid
<b>Oogaandoeningen</b>	Soms	Retinopathie, keratopathie, neuritis optica
<b>Hartaandoeningen</b>	Vaak	Versnelde hartslag
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Vaak	Trombo-embolische complicaties, microvasculaire trombose
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Vaak	Obstipatie
	Soms	Misselijkheid, braken
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Soms	Leverfunctiestoornissen
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Vaak	Zweten
	Soms	Hirsutisme, alopecia, droge huid
<b>Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	Soms	Milde artralgie, artritis
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Vaak	Irregulaire menses, vaginale afscheiding, irritatie van vagina of externe genitalia en vaginaal bloedverlies
	Zelden	Amenorroe, ovariumcysten
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatstoornissen</b>	Zeer vaak	Vermoeidheid
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	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](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

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

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Tamoxifen is een niet-steroid 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 steroid- 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.

*20 mg tabletten:*

Alu/PVC blisterverpakkingen met 10, 20, 30, 50, 60, 100 en 500 tabletten.  
Securitainer 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.  
Dieselweg 25  
3752 LB Bunschoten

#### **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 rubriek 4.4: 5 oktober 2020