

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamoxifen Sandoz 10 mg, filmomhulde tabletten
Tamoxifen Sandoz 20 mg, filmomhulde tabletten
Tamoxifen Sandoz 30 mg, filmomhulde tabletten
Tamoxifen Sandoz 40 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet Tamoxifen Sandoz 10 mg bevat tamoxifencitraat, overeenkomend met 10 mg tamoxifen.

Hulpstof met bekend effect: 72,2 mg lactose.

Elke filmomhulde tablet Tamoxifen Sandoz 20 mg bevat tamoxifencitraat, overeenkomend met 20 mg tamoxifen.

Hulpstof met bekend effect: 144,4 mg lactose.

Elke filmomhulde tablet Tamoxifen Sandoz 30 mg bevat tamoxifencitraat, overeenkomend met 30 mg tamoxifen.

Hulpstof met bekend effect: 216,6 mg lactose.

Elke filmomhulde tablet Tamoxifen Sandoz 40 mg bevat tamoxifencitraat, overeenkomend met 40 mg tamoxifen.

Hulpstof met bekend effect: 288,8 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Tamoxifen Sandoz 10 mg, filmomhulde tabletten zijn witte, ronde, biconvexe tabletten.

Tamoxifen Sandoz 20 mg, filmomhulde tabletten zijn witte, ronde, biconvexe, tabletten met breukstreep aan 1 kant.

Tamoxifen Sandoz 30 mg, filmomhulde tabletten zijn witte, ronde, biconvexe tabletten.

Tamoxifen Sandoz 40 mg, filmomhulde tabletten zijn witte, ronde, biconvexe, tabletten met breukstreep aan 1 kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bedoeld voor de 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 van 10 mg.
Indien binnen een maand geen effect wordt gezien, kan de dosering worden verhoogd tot 40 mg per dag desgewenst in twee doses.

De tabletten dienen met wat water te worden ingenomen, bij voorkeur steeds op het zelfde tijdstip van de dag.

Kinderen

Tamoxifen wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen, omdat de veiligheid en werkzaamheid niet is vastgesteld (zie rubriek 5.1).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Zwangerschap. Premenopauzale patiënten dienen voor de aanvang van de behandeling zorgvuldig onderzocht te worden ter uitsluiting van zwangerschap.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij een deel van premenopauzale patiënten die tamoxifen gebruiken voor de behandeling van borstkanker, wordt de menstruatie onderdrukt.

In samenhang met behandeling van tamoxifen is een verhoogde incidentie gemeld van endometriumcarcinomen en uteriene 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. Bij iedere vrouw met abnormale gynaecologische klachten, in het bijzonder post-menopauzale vaginale bloedingen en onregelmatige bloedingen pre-menopauzaal, tijdens of na behandeling met Tamoxifen Sandoz, dient de oorzaak hiervan onmiddellijk 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 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.

Bij patiënten met botmetastasen bestaat de mogelijkheid dat een hypercalciëmie ontstaat. In dat 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 plasma triglyceriden en cholesterol te bepalen.

De vorming van de overheersende actieve metaboliet endoxifen verloopt via het polymorfe CYP2D6 isoenzym. Uit literatuur blijkt dat trage CYP2D6 -metabolizers een verlaagde endoxifen-plasmaspiegel hebben, een van de belangrijkste actieve metaboliëten van tamoxifen (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige behandeling met middelen die CYP2D6 remmen, kan leiden tot afgenomen concentraties van de actieve metaboliëte 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.

Tamoxifen Sandoz bevat lactose

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

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 het starten van een dergelijke combinatie wordt aangeraden de patiënten nauwlettend te controleren.

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

De voornaamste route voor metabolisme van tamoxifen bij mensen is demethylering, gekatalyseerd door CYP3A4-enzymen. In de literatuur wordt melding gemaakt van de farmacokinetische interactie met rifampicine, dat het CYP3A4 induceert, wat leidt tot een verlaging van tamoxifenplasmaspiegels. De klinische relevantie hiervan in de praktijk is onbekend.

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 rubriek 4.4 en 5.2).

Hormoonpreparaten, in het bijzonder oestrogenen (zoals orale anticonceptiva) dienen niet met tamoxifen gecombineerd te worden, aangezien een wederzijds verminderd effect mogelijk is.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Zie ook rubrieken 4.3 en 5.3

Zwangerschap vormt een contra-indicatie voor een behandeling met tamoxifen. Bij premenopauzale vrouwen dient derhalve zwangerschap uitgesloten te zijn. Vrouwen dienen erop te worden gewezen niet zwanger te worden gedurende het gebruik van tamoxifen en moeten barrière- of andere niet hormonale contraceptieve methoden gebruiken indien zij seksueel actief zijn. Vrouwen moeten op de hoogte worden gesteld van de potentiële risico's voor de foetus indien zij zwanger worden tijdens of binnen twee 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

Het is niet bekend of tamoxifen in de moedermelk wordt uitgescheiden. 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. Vanwege het frequent optreden van verminderde visus en licht-gevoel in het hoofd bij gebruik van tamoxifen, is voorzichtigheid geboden bij het rijden en gebruik van machines.

4.8 Bijwerkingen

In het algemeen zijn de bijwerkingen van tamoxifen gerelateerd aan het farmacologische effect zoals vasomotore bijwerkingen als opvliegers of transpireren, vaginaal bloedverlies, vaginale afscheiding, pruritus vulvae, tumor 'flare', irregulaire 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.

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

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, thrombocytopenie (meestal alleen maar tot 80.000-90.000 per mm³ 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.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: interstitiële pneumonitis.

Maagdarmstelselaandoeningen

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

Zelden: pancreatitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: transpireren.

Vaak: alopecia, huiduitslag.

Zeer zelden: erythema multiforme, Steven-Johnson syndroom, bulleus pemfygoïd.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: kramp in benen.

Niet bekend: milde artralgie c.q. arthritis.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: vochtretentie.

Soms: hypercalciëmie (bij patiënten met botmetastasen).

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

Soms: endometrium carcinoom, 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

Niet bekend: vermoeidheid.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: overgevoelighedsreacties (waaronder angioneurotisch oedeem).

Lever- en galaandoeningen

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

Niet bekend: levercel necrose.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: vaginaal bloedverlies, vaginale afscheiding, pruritus vulvae, irregulaire 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.

4.9 Overdosering

Bij overdosering kan een toename van de eerder genoemde farmacologische bijwerkingen gezien worden. Bij ernstige chronische overdosering zijn daarnaast neurotoxische effecten (duizeligheid, tremor, hyperreflexie, ademhalingsdepressie, ataxia 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 niet-steroid trifenylethyleenderivaat dat meestal wordt beschouwd als een oestrogeen antagonist.

Echter, in sommige weefsels cq. organen (bijvoorbeeld 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 pre-menopauzale vrouwen is dan ook van belang om de natuurlijke oestrogeenproductie te onderdrukken.

Bij post-menopauzale 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 post-menopauzale vrouwen heeft tamoxifen geen invloed op de plasmaconcentraties van de oestrogenen.

Bij pre-menopauzale vrouwen kunnen, tijdens de behandeling met tamoxifen, de oestrogeen- en progesteroneconcentraties 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.

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 rubriek 4.4, 4.5 en 5.2).

CYP2D6-genotype

De beschikbare 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 rubriek 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 de plasmaconcentraties: bij een dosering van 40 mg/dag (in twee doses) tussen 100 en 150 ng/ml.

Metabolisme

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 preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij ratten is een verhoogde incidentie van levertumoren waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet : Lactose

Natriumzetmeelglycolaat

Povidone

Microcrystallijne cellulose
Magnesiumstearaat

Coating: Lactose
Titaniumdioxide (E171)
Hydroxypropylmethylcellulose
Polyethyleenglycol 4000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

De uiterste gebruiksdatum is op de verpakking vermeld en op de strip achter de letters "Exp.:" en geldt uitsluitend indien de juiste wijze van bewaren wordt aangehouden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tamoxifen Sandoz is verkrijgbaar in de vorm van tabletten à 10, 20, 30 en 40 mg in doosjes met 30, 60 en 100 tabletten in doordrukstrips.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

In het register ingeschreven onder:

RVG 16766 - tabletten 10 mg

RVG 16767 - tabletten 20 mg

RVG 16768 - tabletten 30 mg

RVG 16769 - tabletten 40 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 november 1994

Datum van laatste verlenging: 14 november 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 18 september 2020