

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TAMOPLEX 10 mg tabletten
TAMOPLEX 20 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzaam bestanddeel is Tamoxifen. Dit is aanwezig in de vorm van Tamoxifencitraat (15,2 mg resp. 30,34 mg), overeenkomend met 10 mg resp. 20 mg Tamoxifen.

Hulpstof met bekend effect:
Elke 10 mg tablet bevat 98,89 mg lactosemonohydraat.
Elke 20 mg tablet bevat 99,35 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Witte, biconvexe tabletten zonder opdruk.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hormonale behandeling van borstkanker, in het bijzonder:

- Palliatieve behandeling van gemetastaseerd borstcarcinoom.
- Adjuverende behandeling na chirurgische therapie bij patiënten na de menopauze, met metastatische aantasting van de lymfeklieren. Patiënten bij wie de tumor hormonale receptoren bevat, hebben een grotere kans om gunstig op de behandeling te reageren.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen (inclusief bejaarden)

De dosering bedraagt 20 mg per dag in één inname of verdeeld over 2 innames per dag.

Kinderen

Het gebruik van tamoxifen wordt niet aanbevolen bij kinderen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- zie rubriek 4.6. "Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding"

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Er werd een verhoogd aantal gevallen van endometriumkanker en baarmoedersarcoom (vooral kwaadaardige gemengde Müller's tumoren) gerapporteerd bij een behandeling met Tamoplex. Het onderliggende mechanisme is onbekend, maar houdt mogelijk verband met het oestrogeen-achtig effect van Tamoplex. Vrouwen die Tamoplex krijgen of vroeger gekregen hebben en die abnormale gynaecologische symptomen vertonen, voornamelijk vaginale bloeding, moeten onmiddellijk onderzocht worden.
- Een aantal secundaire primaire tumoren, die optraden op andere plaatsen dan het endometrium en de andere borst, werden tijdens klinische studies gerapporteerd bij patiënten na behandeling met tamoxifen voor borstkanker. Er werd geen causaal verband aangetoond en de klinische relevantie van deze vaststellingen blijft onduidelijk.
- In de literatuur werd aangetoond dat CYP2D6 zwakke metabolisatoren lagere plasmaspiegels hebben van endoxifen, één van de belangrijkste actieve metabolieten van tamoxifen (zie rubriek 5.2). De gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die CYP2D6 remmen, kan leiden tot verlaagde concentraties van de actieve metaboliet endoxifen. Bijgevolg moet de toediening van krachtige CYP2D6-remmers (bijv. paroxetine, fluoxetine, kinidine, cinacalcet of bupropion) zo veel mogelijk vermeden worden tijdens de behandeling met tamoxifen (zie rubriek 4.5 en 5.2).
- Radiation recall werd zeer zelden gerapporteerd bij patiënten op Tamoplex die eerder radiotherapie gekregen hebben. De reactie is meestal reversibel na tijdelijke stopzetting van de behandeling en het hervatten van de behandeling kan resulteren in een mildere reactie. Onderbreking van de behandeling moet zorgvuldig overwogen worden op individuele basis, gebaseerd op de verhouding tussen het mogelijke risico en voordeel.
- Tamoplex bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
- Levensbedreigende huidreacties (Stevens-Johnson syndroom (SJS)) zijn gemeld bij gebruik van tamoxifen. De patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en moeten nauwlettend op huidreacties worden gecontroleerd. Het risico op het optreden van SJS is het hoogst tijdens de eerste weken van de behandeling. Als er symptomen of tekenen van SJS optreden (bijv. progressieve huiduitslag vaak met blaren of slijmvliesletsels), moet de behandeling met tamoxifen worden stopgezet. De beste resultaten in de behandeling van SJS worden bereikt met een vroegtijdige diagnose en onmiddellijke stopzetting van alle verdachte geneesmiddelen. Vroegtijdige stopzetting is geassocieerd met een betere prognose. Als de patiënt SJS heeft ontwikkeld bij het gebruik van tamoxifen, mag tamoxifen nooit meer opnieuw worden gestart bij deze patiënt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Geneesmiddelen met een oestrogene werking, mogen niet samen met Tamoplex toegediend worden.
- Indien Tamoplex toegediend wordt in combinatie met anticoagulantia van het coumarinetype kan een toename van het anticoagulerend effect optreden. Het is aangeraden de patiënt van dichtbij te volgen.
- Wanneer Tamoplex samen met cytostatica wordt toegediend, treedt er een verhoogd risico op voor thrombo-embolische verwikkelingen (zie ook rubriek 4.8. "Bijwerkingen")
- De voornaamste, gekende route voor tamoxifen-metabolisatie bij de mens is demethylatie, gekatalyseerd door CYP3A4-enzymen. In de literatuur werd een farmacokinetische interactie met de CYP3A4-induceerder rifampicine gerapporteerd, met een reductie van de tamoxifen-plasmaspiegels. De klinische relevantie is hiervan niet gekend.
- In de literatuur werd melding gemaakt van een farmacokinetische interactie met CYP2D6-remmers, waarbij een verlaging met 65-75% van de plasmaspiegels van één van de meer actieve vormen van het geneesmiddel, met name endoxifen, werd waargenomen. Een verminderde werkzaamheid van tamoxifen werd in sommige studies gerapporteerd bij het gelijktijdig gebruik van sommige SSRI antidepressiva (bijv. paroxetine). Aangezien een verminderd effect van tamoxifen niet kan uitgesloten worden, moet de gelijktijdige toediening met krachtige CYP2D6-remmers (bijv. paroxetine, fluoxetine, kinidine, cinacalcet of bupropion) zoveel mogelijk vermeden worden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Tamoxifen mag niet toegediend worden bij zwangerschap.

Er werden enkele gevallen van spontane abortus, complicaties bij de geboorte en foetale sterfte gerapporteerd bij vrouwen die met tamoxifen behandeld werden, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Reproductieve toxicologische studies bij ratten, konijnen en apen toonden geen teratogeen potentieel.

Enkel een klein aantal zwangere vrouwen werd behandeld met tamoxifen. Er werd niet gerapporteerd dat blootstelling aan tamoxifen in utero aanleiding gaf tot vaginale adenose of een "clear-cell" carcinoom t.h.v. de vagina of cervix bij jonge vrouwen.

Vrouwen moeten worden aangeraden niet zwanger te worden tijdens de behandeling met tamoxifen en indien seksueel actief moet een niet-hormonaal contraceptivum gebruikt worden.

Premenopauzale patiënten moeten zorgvuldig onderzocht worden vóór behandeling met tamoxifen, om zwangerschap uit te sluiten.

Vrouwen moeten over de potentiële risico's voor de foetus voorgelicht worden, wanneer zij zwanger zouden worden tijdens of binnen de 2 maanden na beëindigen van de behandeling met tamoxifen.

Borstvoeding

Het staat niet vast of tamoxifen uitgescheiden wordt in de melk. Het gebruik van Tamoplex gedurende de lactatieperiode is dan ook niet aangeraden. Bij de beslissing om hetzij de behandeling hetzij de lactatie stop te zetten moet rekening gehouden worden met de noodzaak voor het geneesmiddel.

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

Patiënten moeten weten hoe zij op Tamoplex reageren alvorens een voertuig te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Indien deze bijwerkingen ernstig zijn, is het soms mogelijk ze door verlaging van de dosering (binnen het aanbevolen doseringsinterval) te verminderen, met behoud van het effect van het geneesmiddel. Indien de bijwerkingen na dosisverlaging niet verdwijnen, kan de behandeling worden gestaakt.

| Systeem/orgaanklassen | Frequentie | Bijwerkingen |
|---|------------------------|------------------|
| Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen) | Soms (>1/1000, <1/10): | • "tumour flare" |

| | | |
|--|-----------------------------|--|
| | Zelden (>1/10000, <1/1000): | <ul style="list-style-type: none"> • Uterusfibromen • Een verhoogde incidentie van endometriumkanker en baarmoedersarcoom (vooral kwaadaardige gemengde Müller's tumoren) werden gerapporteerd bij een behandeling met Tamoplex. Elke patiënte die behandeld wordt met of vroeger behandeld werd met Tamoplex en die abnormale gynaecologische symptomen, in het bijzonder vaginale bloedingen rapporteert, moet onmiddellijk onderzocht worden. Tamoxifen onderdrukt de menstruatie bij een aantal vrouwen voor de menopauze. Reversibele cysteuze zwelling van de ovaria werden geconstateerd bij sommige vrouwen. |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Vaak (> 1/100, <1/10): | <ul style="list-style-type: none"> • Thrombocytopenie |
| | Zelden (>1/10000, <1/1000): | <ul style="list-style-type: none"> • Leukopenie • Anemie • Neutropenie werd in zeldzame gevallen waargenomen, mogelijks ernstig. Een daling van het aantal bloedplaatjes, gewoonlijk tot 80.000 à 90.000 per mm³ maar zelden lager, werd waargenomen bij een aantal patiënten |
| Immuunsysteemaandoeningen | Zelden (>1/10000, <1/1000): | <ul style="list-style-type: none"> • Pruritus, huiduitslag, Quincke oedeem, urticaria, bronchospasmen (dyspneu) |
| | Zeer zelden (<1/10000): | <ul style="list-style-type: none"> • Stevens-Johnsonsyndroom (zie rubriek 4.4) |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Vaak (> 1/100, <1/10): | <ul style="list-style-type: none"> • Vochtretentie • Hypercalciëmie (bij sommige patiënten met botmetastasen, samenvallend met het begin van de tamoxifen-therapie) |
| Zenuwstelselaandoeningen | Soms (>1/1000, <1/10): | <ul style="list-style-type: none"> • IJl gevoel in het hoofd |
| | Zelden (>1/10000, <1/1000): | <ul style="list-style-type: none"> • Hoofdpijn |

| | | |
|---|---|---|
| Oogaandoeningen | Zelden (>1/10000, <1/1000): | <ul style="list-style-type: none"> • Visusstoornissen met mogelijks cornea-afwijkingen en retinopathie • Verhoogde incidentie van cataract. Indien cataract wordt waargenomen bij vrouwen die tamoxifen nemen, is er weinig reden om de therapie te stoppen, tenzij er evidentie is van andere oculaire toxiciteit. • Het is mogelijk dat posterieure kapselopaciteiten, waargenomen bij vrouwen die tamoxifen nemen, niet verdwijnen bij stopzetten van de behandeling en progressie is mogelijk. |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (> 1/100, <1/10): | <ul style="list-style-type: none"> • Warmte-opwellingen |
| | Soms (>1/1000, <1/10): | <ul style="list-style-type: none"> • Verhoogde incidentie van thrombo-embolische verwikkelingen, waaronder diep veneuze thrombose en longembolie. Wanneer tamoxifen wordt gebruikt in combinatie met cytostatica is het risico op optreden van thrombo-embolische verwikkelingen verhoogd. |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Zeer zelden (<1/10000): | <ul style="list-style-type: none"> • Interstitiële pneumonitis |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Vaak (> 1/100, <1/10): | <ul style="list-style-type: none"> • Nausea • Braken |
| | Zelden (>1/10000, <1/1000): | <ul style="list-style-type: none"> • Pancreatitis. |
| Lever- en galaandoeningen | Vaak (> 1/100, <1/10): | <ul style="list-style-type: none"> • verandering in leverenzymspiegels, vette lever |
| | Soms (>1/1000, <1/10): | <ul style="list-style-type: none"> • levercirrose |
| | Zelden (>1/10000, <1/1000): | <ul style="list-style-type: none"> • Cholestase, hepatitis, geelzucht, levercelnecrose, levercelbeschadiging, leverfalen |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Zelden (>1/10000, <1/1000): | <ul style="list-style-type: none"> • Alopecia |
| | Zeer zelden (<1/10000): | <ul style="list-style-type: none"> • Erythema multiforme • Bulleus pemphigoïde |
| | Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) | <ul style="list-style-type: none"> • Erythemateuze huidlupus |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | Vaak (> 1/100, <1/10): | <ul style="list-style-type: none"> • Vaginale bloedingen |

| | | |
|---|---|--|
| | Soms (>1/1000, <1/10): | <ul style="list-style-type: none"> • Vaginale afscheiding • Pruritus vulvae |
| | Zelden (>1/10000, <1/1000): | <ul style="list-style-type: none"> • Endometriose: Een verhoogde incidentie van wijzigingen ter hoogte van het endometrium met inbegrip van hyperplasie, polypus en kanker werden gerapporteerd in samenhang met een Tamoplexbehandeling. De incidentie en het patroon van deze stijging laat vermoeden dat het onderliggend mechanisme, hoewel ongekend, in verband zou kunnen staan met de oestrogene restwerkingseigenschappen van Tamoplex. |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties: | Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) | <ul style="list-style-type: none"> • Reactie ter hoogte van een eerder bestraald gebied (radiation recall). |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (\geq 1/10): | <ul style="list-style-type: none"> • Vermoeidheid |
| Onderzoeken | Zelden (>1/10000, <1/1000): | <ul style="list-style-type: none"> • Toename van de serumtriglyceridenwaarden |

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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - EUROSTATION II - Victor Hortaplein, 40/40 - B-1060 Brussel - Website: www.fagg.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Overdosering heeft zich nog niet voorgedaan, doch op theoretische gronden kan worden aangenomen dat overdosering een versterking van de bovengenoemde farmacologische bijwerkingen veroorzaakt. In een klinisch onderzoek waarbij patiënten gedurende 17 maanden en meer dan 12-16 maal 20 tot 40 mg per dag werd toegediend, deden zich gevallen voor waarbij verandering van cornea en macula optrad met klachten over wazig zien. Waarnemingen bij dieren hebben aangetoond dat een extreme overdosering (100 tot 200 maal 20 tot 40 mg per dag) oestrogene effecten veroorzaakt. Er is geen specifiek antidotum bekend en de behandeling moet symptomatisch zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-oestrogenen
ATC-code: L02BA01

Tamoxifen is een niet-steroidaal geneesmiddel met een trifenylethyleenstructuur. Het vertoont ter hoogte van verschillende weefsels een complex spectrum van farmacologische effecten, steunend op zowel oestrogeen antagonisme als oestrogeen agonisme. Tamoxifen heeft een agonistisch effect op de oestrogeenreceptoren van het skelet en de lever, en een antagonistisch effect op deze van het borstweefsel; ter hoogte van het endometrium is tamoxifen een partiële agonist.

De status van CYP2D6 polymorfisme kan geassocieerd zijn met een variabiliteit in de klinische respons op tamoxifen. De zwakke metaboliseerder status kan geassocieerd zijn met een verminderde respons. De gevolgen van deze bevindingen voor de behandeling van CYP2D6 zwakke metaboliseerders werden niet volledig opgehelderd (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2)

CYP2D6 genotype

De beschikbare klinische gegevens suggereren dat patiënten die homozygoot zijn voor niet-functionele CYP2D6 allelen, een verminderd effect van tamoxifen kunnen ondervinden bij de behandeling van borstkanker.

De beschikbare studies werden voornamelijk uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De maximale plasmaspiegels van tamoxifen worden 4 tot 7 uur na orale inname bereikt. Het is in belangrijke mate gebonden aan plasmaproteïnen. De plasmaklaring zou bifasisch zijn en de terminale halfwaardetijd kan tot 7 dagen bedragen. Tamoxifen wordt extensief gemetaboliseerd, met als belangrijkste metaboliet het N-desmethyltamoxifen; de halfwaardetijd van deze metaboliet bij steady state bedraagt ongeveer 14 dagen. Verschillende metabolieten van tamoxifen zouden een gelijkaardige farmacologische activiteit bezitten als tamoxifen zelf. Tamoxifen wordt traag geëxcreteerd in de feces, in hoofdzaak onder de vorm van conjugaten. Kleine hoeveelheden worden uitgescheiden in de urine. Tamoxifen ondergaat enterohepatische circulatie.

Na een dagelijkse toediening van 20 mg tamoxifen gedurende 3 maand, bedroegen de steady state plasmaconcentraties aan tamoxifen en N-desmethyltamoxifen respectievelijk 122 ng/ml (71-183 ng/ml) en 353 ng/ml (152-706 ng/ml).

Tamoxifen wordt voornamelijk via CYP3A4 gemetaboliseerd tot N-desmethyl-tamoxifen, dat verder door CYP2D6 wordt gemetaboliseerd tot een andere actieve metaboliet, endoxifen. Bij patiënten bij wie het enzym CYP2D6 ontbreekt, zijn de concentraties van endoxifen ongeveer 75% lager dan bij patiënten met een normale CYP2D6 activiteit. De toediening van sterke CYP2D6-remmers verlaagt de circulerende spiegels van endoxifen in vergelijkbare mate.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tamoxifen was niet mutageen in een reeks in vitro en in vivo mutageniciteitsstudies. Tamoxifen was genotoxisch in sommige in vitro tests en in vivo genotoxiciteitsstudies bij knaagdieren. In de long-term studies bij de muis met dosissen van 5 tot 50 mg/kg werden evenwel gonadale tumoren vastgesteld. In studies bij de rat met dosissen van 20 mg/kg/dag werd een verhoogde incidentie van cataract vastgesteld en met dosissen van 35 mg/kg/dag kwamen levertumoren voor. De klinische relevantie staat evenwel niet vast.

In knaagdierstudies m.b.t. de foetale ontwikkeling van het voortplantingsstelsel, werd tamoxifen geassocieerd met veranderingen, gelijkaardig aan deze veroorzaakt door oestradiol, ethinylestradiol, clomifeen en diethylstilbestrol (DES). Hoewel de klinische relevantie van de veranderingen ongekend is, zijn sommige ervan, en zeker vaginale adenose, gelijkaardig aan deze die men ziet bij jonge vrouwen blootgesteld aan DES in utero en die een risico van 1 op 1000 hebben om een "clear-cell" carcinoom van de vagina of de cervix te ontwikkelen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Aardappelzetmeel
Lactosemonohydraat
Polyvidon
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat
Colloïdaal siliciumdioxide.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen met 30, 50, 100 en 250 tabletten aan 10 mg + Eenheidsverpakking.
Verpakkingen met 100 tabletten, met 28 tabletten (4 strips van 7 tabletten), met 84 tabletten (12 strips van 7 tabletten) aan 20 mg + Eenheidsverpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

Tamoplex 10 mg tabletten: BE140944
Tamoplex 20 mg tabletten: BE157631

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
10 mg: 11-01-1988
20 mg: 09-03-1992
Datum van laatste verlenging: 28/02/2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 09/2020.