

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tamoxifen Viatris 20 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tamoksifensitrat tilsvarende tamoksifen 20 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvit, bikonveks tablett, merket "TN 20" og "G". Diameter 9,5 mm, tykkelse 4,9-5,7 mm. Med delestrek.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Palliativ endokrin behandling av brystkreft. Adjuvans til kirurgi ved brystkreft i stadium II og stadium I (primærtumor av histologisk grad II-III og diameter >20 mm). Endometrie cancer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

20-40 mg daglig som 1 eller 2 doser. Ved tidlig brystkreft anbefales i dag en behandlingstid på minst 5 år. Optimal behandlingsvarighet er ennå ikke klarlagt.

Pediatrisk populasjon

Anbefales ikke til barn, da sikkerhet og effekt ikke er undersøkt (se pkt. 5.1 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Graviditet. Kvinner i fertil alder må undersøkes nøye før behandling for å utelukke muligheten av graviditet (se også pkt. 4.6). Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hos enkelte premenopausale kvinner som får tamoksifen ved behandling av brystkreft, undertrykkes menstruasjonen.

Økt hyppighet av endometrie cancer og uterrussarkom (hovedsakelig maligne Müllerske blandingssvulster) er rapportert i forbindelse med tamoksifenbehandling. Den underliggende mekanismen er ikke kjent, men kan være knyttet til tamoksifens østrogenlignende effekt. Kvinner som får tamoksifenbehandling eller som har fått behandling med legemidlet tidligere, må derfor undersøkes regelmessig. Ved rapporter om unormale gynekologiske symptomer, særlig vaginalblødninger, må disse pasientene undersøkes omgående.

Tamoksifen kan øke risikoen for mikrovaskulære komplikasjoner i vevslappen ved forsinket mikrokirurgisk brystrekonstruksjon.

Hos brystkreftpasienter behandlet med tamoksifen i kliniske utprøvnings er det rapportert tilfeller av nye primærtumorer med andre lokalisasjoner enn endometriet og det andre brystet. Noen relasjon til tamoksifen er ikke vist, og den kliniske betydningen av funnene er uklar.

Litteraturrapporter har vist at langsomme omsettere ("poor metabolisers") for CYP2D6 har reduserte plasmanivåer av endoksifen, en av de viktigste aktive metabolittene av tamoksifen (se pkt. 5.2). Samtidig administrering av legemidler som hemmer CYP2D6 kan føre til reduserte konsentrasjoner av den aktive metabolitten endoksifen. Derfor bør potente hemmere av CYP2D6 (f.eks. paroksetin, fluoksetin, kinidin, cinacalcet eller bupropion) når det er mulig unngås under behandling med tamoksifen (se pkt. 4.5 og 5.2).

Alvorlige hudbivirkninger (SCAR), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller fatale, har blitt rapportert i forbindelse med behandling med tamoksifen. På forskrivningstidspunktet skal pasienter gjøres oppmerksomme på tegn og symptomer og overvåkes tett med tanke på hudreaksjoner. Dersom tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene oppstår, skal behandling med tamoksifen avbrytes umiddelbart og en alternativ behandling bør vurderes (etter behov). Hvis pasienten har utviklet en alvorlig reaksjon som SJS eller TEN ved bruk av tamoksifen, skal aldri behandling med tamoksifen gjenopptas igjen hos samme pasient.

Hos pasienter med arvet angioødem kan tamoksifen forårsake eller forverre symptomer på angioødem.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av tamoksifen og antikoagulantia av kumarintypen kan gi en betydelig økning i den antikoagulerende effekten. Ved samtidig bruk anbefales nøye observasjon av pasienten.

Det er økt risiko for tromboembolier når tamoksifen brukes sammen med cytotoksiske legemidler.

Samtidig bruk av tamoksifen og fenytoin gir økt effekt av fenytoin.

Hovedmetaboliseringsveien for tamoksifen hos mennesker er demetylering, katalysert av CYP3A4-enzymet. I litteraturen er det meldt om farmakokinetiske interaksjoner med rifampicin, en CYP3A4-induser, med påfølgende reduksjon av tamoksifen i plasma. Det er likevel ukjent om denne farmakologiske effekten har klinisk relevans for den terapeutiske effekten av tamoksifen.

Farmakokinetiske interaksjoner med CYP2D6-hemmere som viser en reduksjon på 65-75 % av plasmanivåene for en av de mer aktive formene av legemidlet, dvs. endoksifen, er beskrevet i litteraturen. I enkelte studier er det rapportert redusert effekt av tamoksifen ved samtidig bruk av noen SSRI-antidepressiva (f.eks. paroksetin). Ettersom en redusert effekt av tamoksifen ikke kan utelukkes, skal samtidig administrering av potente CYP2D6-hemmere (f.eks. paroksetin, fluoksetin, kinidin, cinacalcet eller bupropion) unngås når det er mulig (se pkt. 4.4 og 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Tamoksifensitrat er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Sikkerheten ved bruk av tamoksifensitrat under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Det er rapportert tilfeller av spontanaborter, fødselsdefekter og fosterdød etter behandling med tamoksifensitrat hos mennesker. Dyrestudier viser reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3) som indikerer en mulig risiko for humane fosterskader.

Tamoksifensitrat må ikke brukes under graviditet. Kvinner skal rådes til ikke å bli gravide mens de tar Tamoxifen Viatriis eller i ni måneder etter avsluttet behandling. Ikke-hormonell prevensjon bør anbefales. Premenopausale kvinner må undersøkes nøye før behandling for å utelukke graviditet. Kvinner som blir gravide i løpet av de ni første månedene etter behandling, bør bli underrettet om den potensielle risikoen for fosterskade.

Amming

Begrensede data indikerer at Tamoxifen Viatriis og dens aktive metabolitter går over i morsmelk og akkumuleres over tid. Bruk av dette legemidlet anbefales derfor ikke under amming. Beslutningen om å avslutte amming eller avslutte behandling med Tamoxifen Viatriis bør ta hensyn til legemidlets betydning for moren.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Tretthet er en svært vanlig og svimmelhet en vanlig bivirkning ved bruk av legemidlet, og forsiktighet bør utvises når slike bivirkninger oppstår.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene kan enten klassifiseres som knyttet til preparatets farmakologiske effekter eller som mer uspesifikke bivirkninger.

Frekvens/ Organklasse	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Svært sjeldne (<1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengel ige data)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			Endometriekref t	Uterussarkom (hovedsakelig maligne Müllerske blandingssvuls ter), tumoroppbluss ing med forbigående smerteøkning fra benmetastaser ^a		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi	Trombocytopen i ^b , leukopeni	Nøytropeni ^a , agranulocytose ^a		
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomh ets- reaksjoner				
Stoffskifte- og ernæringsbetinge de sykdommer	Væskerete nsjon		Hyperkalsemi ^c (hos pasienter med benmetastaser)			

Frekvens/ Organklasse	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Svært sjeldne (<1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengel ige data)
Nevrologiske sykdommer		Sensoriske forstyrrelser (inkludert parestesier og dysgeusi), iskemiske cerebrovasku lære hendelser, hodepine, svimmelhet				
Øyesykdommer		Retinopati, katarakt	Synsforstyrrelse r	Optisk nevritt ^d , optisk nevropati ^{a, d} , korneaforandri nger		
Karsykdommer	Hetetokter	Tromboembo li ^e , spesielt dyp venetrombos e, mikrovaskul ær trombose og pulmonær emboli				
Sykdommer i respirasjonsorga ner, thorax og mediastinum			Interstitiell pneumoni			
Gastrointestinale sykdommer	Lett kvalme og ubehag	Oppkast, diaré, konstipasjon	Pankreatitt			
Sykdommer i lever og galleveier		Forandringer av leverenzym- verdier, fettlever	Cirrhose	Kolestase ^a , hepatitt, leversvikt ^a , hepatocellulær skade ^a , levernekrose ^a		
Hud- og underhuds- sykdommer	Hudutslett	Alopesi		Erythema multiforme ^a , Stevens- Johnsons syndrom ^a , kutan vaskulitt ^a , bulløs pemfigus ^a , angioødem, toksisk epidermal nekrolyse ^a	Kutan lupus erythematos us ^f , strålings- utløst hudreaksjon (radiation recall) ^f	Forverrin g av hereditær t angioøde m
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Leggkramper , myalgi				

Frekvens/ Organklasse	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til <1/10)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til <1/100)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til <1/1000)	Svært sjeldne (<1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengel ige data)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vaginale blødninger, vaginal utflod	Pruritus vulvae, forandringer i endometriet med hyperplasi og polypper, uterin fibrom		Hevelse av cysteovaries ^a , endometriose ^a , undertrykkelse av menstruasjon ^a , myom ^a , vaginale polypper ^a		
Medfødte og familiære/ genetiske sykdommer					Porphyria cutanea tarda ^f	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsst edet	Tretthet					
Undersøkelser		Forhøyede triglyseridver dier				

^a Spontanrapporterte bivirkninger. Ikke sett i ATAC-studien som inkluderte 3094 pasienter som fikk tamoksifen

^b Reduksjon av antall blodplater, vanligvis til 80.000 – 90.000 pr. mm³, i enkelte tilfeller lavere, har vært rapportert hos pasienter som brukte tamoksifen

^c Hyperkalsemi hos pasienter med benmetastaser kan ses i tilknytning til behandlingsstart

^d Enkelte tilfeller førte til blindhet

^e Det er vist økt mulighet for tromboemboli ved kombinasjon med cytotoksiske legemidler

^f Hendelsen ble ikke observert i ATAC eller andre store kliniske studier. Hyppigheten er beregnet ved bruk av den øvre grensen for 95 % konfidensintervall for punktregning (basert på 3/X, der X representerer det totale antallet pasienter (13.357) i de store kliniske studier). Dette er beregnet som 3/13.357, som tilsvarer hyppighetskategorien "Svært sjeldne".

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Basert på teoretiske betraktninger burde overdosering føre til en forsterkning av legemidlets farmakologiske bivirkninger. Dyrestudier viser at ekstrem overdosering (100-200 ganger anbefalt døgndose) kan gi østrogene virkninger.

I litteraturen er det rapportert som viser at tamoksifen gitt flere ganger standard dose kan være forbundet med forlengelse av QT-intervallet i EKG.

Intet spesifikt antidot, og behandlingen må derfor være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiøstrogen, ATC-kode: L02B A01

Virkningsmekanisme

Tamoksifen er en ikke-steroid, trifenyletylenbasert substans som viser et bredt spekter av antiøstrogene og østrogene effekter i ulike vev. På tumornivå i brystkreftvev virker tamoksifen hovedsakelig som et antiøstrogen og hindrer østrogen i å binde seg til østrogenreseptorer. Hos kvinner med østrogenreseptorpositive/ukjente brysttumorer har adjuvant tamoksifenbehandling vist å signifikant redusere tilbakefall av sykdommen og øke 10 års overlevelse med oppnåelig signifikant bedre effekt med 5 års behandling sammenlignet med 1 eller 2 års behandling. Disse fordelene synes i høy grad å være uavhengige av alder, menopausestatus, tamoksifendose og tillegg av kjemoterapi.

Bruk av tamoksifen i kombinasjon med en aromatasehemmer som adjuvant behandling har ikke vist bedret effekt sammenlignet med tamoksifen alene.

Polymorfismestatus for CYP2D6 kan være forbundet med variasjon i klinisk respons på tamoksifen. Status som langsom omsetter ("poor metaboliser") kan være forbundet med redusert respons. Konsekvensen av funnene for behandlingen av langsomme omsettere for CYP2D6 er ikke fullstendig klarlagt (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

CYP2D6 genotype

Tilgjengelige kliniske data antyder at pasienter som er homozygote for ikke-funksjonelle CYP2D6-alleler kan oppleve redusert effekt av tamoksifen ved behandling av brystkreft. De tilgjengelige studiene har hovedsakelig blitt utført blant postmenopausale kvinner (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

En ukontrollert klinisk studie ble utført på en heterogen gruppe med 28 jenter i alderen 2-10 år med McCune Albright Syndrom (MAS). De fikk 20 mg tamoksifen 1 gang daglig i opptil 12 måneder. Blant pasientene som før studieperioden rapporterte vaginalblødning, rapporterte 62 % (13 av 21 pasienter) ingen blødning i løpet av 6 måneder, og 33 % (7 av 21) rapporterte ingen vaginalblødning under hele studien. Det gjennomsnittlige uterusvolumet økte etter 6 måneders behandling med en fordobling på slutten av den 1-årige studien. Til tross for at dette funnet er i overensstemmelse med tamoksifens farmakodynamiske egenskaper, er det ikke etablert en årsakssammenheng. Det mangler langtidsdata hos barn. Tamoksifens langtidseffekter på spesielt vekst, pubertet og generell utvikling er ikke blitt undersøkt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Hurtig etter oral administrering. Maksimal serumkonsentrasjon nås i løpet av 4-7 timer.

Distribusjon

Proteinbinding: > 99 % til serumalbumin.

Biotransformasjon

Metaboliseres ved hydroksylering, demetylering og konjugering. Metabolittene har en farmakologisk profil som ligner på tamoksifens, og bidrar således til preparatets terapeutiske effekter. Tamoksifen metaboliseres hovedsakelig via CYP3A4 til N-desmetyl-tamoksifen, som videre metaboliseres av CYP2D6 til en annen aktiv metabolitt, endoksifen. Hos pasienter som mangler enzymet CYP2D6 er konsentrasjonene av endoksifen ca. 75 % lavere enn hos pasienter med normal CYP2D6-aktivitet. Administrering av kraftige CYP2D6-hemmere reduserer sirkulerende nivåer av endoksifen i tilsvarende grad.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstid er ca. 7 dager (4-9 dager) for tamoksifen, ca. 14 dager for den viktigste sirkulerende metabolitten, N-desmetyltamoksifen. "Steady state"-konsentrasjon (ca. 300 ng/ml)

oppnås etter 4 ukers behandling med 40 mg daglig. Tamoksifen utskilles for det meste i konjugert form. Elimineringen er langsom, pga. betydelig enterohepatisk sirkulasjon, hovedsakelig av metabolittene. Størst andel utskilles i feces, bare små mengder i urin.

I en klinisk studie der jenter i alderen 2-10 år med McCune Albright Syndrom (MAS) fikk 20 mg tamoksifen 1 gang daglig i opptil 12 måneder, ble det sett en aldersbetinget reduksjon i clearance og en økt eksponering (med AUC-verdier opp til 50 % høyere hos de yngre pasientene) sammenlignet med voksne.

Det er ingen klar korrelasjon mellom ”steady state”-plasmakonsentrasjon og klinisk effekt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gentoksisitet:

Tamoksifen induerte mikrokjerner i en human lymfoblastoid cellelinje i kultur. Ved behandling av rotter bandt tamoksifen seg til DNA i lever og dannet DNA-addukter.

Tamoksifen gir levertumorer hos rotter, sannsynligvis på grunn av det høye nivået av DNA-adduktdannelse. Hos mus er det vist et lavt nivå av tamoksifen-DNA-adduktdannelse i lever, men ingen økning i levertumorer er observert. Tamoksifen-DNA-addukter har ikke blitt påvist i lymfocytter fra pasienter, men et lavt nivå er påvist i endometrium hos behandlede kvinner. Tamoksifen gir også en liten risiko for endometrietumorer hos mennesker.

Reproduksjonstoksisitet:

Ved behandling av rotter, kaniner og hunder med doser av tamoksifen som var lavere eller lik human dose, forekom nedsatt implantasjonsfrekvens, økt fosterdød og redusert vekst i uterus. Det forekom ingen økning i misdannelser, men rotteunger hadde nedsatt læringsevne. Hos aper forekom økt svangerskapsavbrudd, men ingen misdannelser.

Hos gnagere er det sett forandringer i reproduksjonsorganene, bl.a. vaginal adenose, etter eksponering for tamoksifen i uterus. Hos unge kvinner (13-19 år) er vaginal adenose forårsaket av eksponering for dietylstilbøstriol i uterus, assosiert med en risiko på 1/100 for klarcellekarsinom i vagina og cervix. Om tamoksifen har samme effekt hos mennesker er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mannitol, maisstivelse, krysskarmellosenatrium og magnesiumstearat.

6.2 Uforlikelighet

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år i boks.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyetylenboks med 30 eller 100 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

7297

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23.06.88
Dato for siste fornyelse: 23.06.2003

10. OPPDATERINGSDATO

08.11.2023