

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamoxifen Sandoz 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 30,4 mg tamoxifencitraat (overeenkomend met 20 mg tamoxifenbase).

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 142,6 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten. Deze tabletten zijn wit gekleurd.

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, zowel bij vrouwen met metastatische aantasting van de lymfeklieren als bij vrouwen met negatieve lymfeknopen. Patiënten, bij wie de tumor hormonale receptoren bevat, hebben een grotere kans om gunstig op de behandeling te reageren.
- Endometriumcarcinoom, in uitzonderlijke gevallen, wanneer andere geneesmiddelen niet kunnen gebruikt worden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (inclusief bejaarden)

De dosering bedraagt 20 mg per dag in één inname.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van Tamoxifen Sandoz wordt niet aanbevolen bij kinderen, aangezien de veiligheid en doeltreffendheid niet bewezen zijn.

Wijze van toediening

Tabletten voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Tamoxifen Sandoz mag niet worden ingenomen tijdens de 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 (zie ook rubriek 4.6).
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Tamoxifen onderdrukt de menstruatie bij een aantal vrouwen voor de menopauze.
- Er werden een verhoogd aantal gevallen van endometriumkanker en baarmoedersarcoom (vooral kwaadaardige gemengde Müller's tumoren) gerapporteerd bij een behandeling met tamoxifen. Het onderliggende mechanisme is onbekend, maar houdt mogelijk verband met het oestrogeenachtig effect van tamoxifen. Vrouwen die Tamoxifen Sandoz krijgen of vroeger gekregen hebben en die abnormale gynecologische 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.
- Bij uitgestelde microchirurgische borstreconstructies kan tamoxifen het risico op microvasculaire flapcomplicaties verhogen.
- In de literatuur is aangetoond dat trage CYP2D6-metaboliseerders een lagere plasmaspiegel van endoxifen hebben, een van de meest belangrijke actieve metabolieten van tamoxifen (zie rubriek 5.2). Concomitante geneesmiddelen die remmers zijn van CYP2D6 kunnen leiden tot verminderde concentraties van de actieve metaboliet endoxifen. Daarom moeten krachtige remmers van CYP2D6 (bv. paroxetine, fluoxetine, quinidine, cinacalcet of bupropion) wanneer dit mogelijk is, worden vermeden tijdens de behandeling met tamoxifen (zie rubrieken 4.5 en 5.2).
- CYP2D6 genotype: de beschikbare klinische gegevens wijzen erop 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 hoofdzakelijk uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen (zie rubrieken 5.1 en 5.2).
- Radiation recall werd zeer zelden gerapporteerd bij patiënten op tamoxifen 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.
- 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 Sandoz. 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 Sandoz 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 Sandoz, mag de behandeling met Tamoxifen Sandoz 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.
- Tamoxifen Sandoz bevat o.a. lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
- Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Geneesmiddelen met een oestrogene werking mogen niet samen met Tamoxifen Sandoz toegediend worden.
- Indien Tamoxifen Sandoz 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 tijdens een dergelijke combinatie.
- Wanneer Tamoxifen Sandoz samen met cytotoxische middelen wordt toegediend, treedt er een verhoogd risico op voor trombo-embolische verwikkelingen (zie ook rubriek 4.8).
- Het gebruik van tamoxifen in combinatie met een aromatase-inhibitor voor de adjuvante behandeling van borstkanker heeft niet aangetoond de doeltreffendheid te verbeteren ten opzichte van tamoxifen alleen.
- 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-plasma-spiegels. De klinische relevantie hiervan is niet gekend.
- In de literatuur is melding gemaakt van een farmacokinetische interactie met CYP2D6-remmers, waarbij een verlaging van 65-75% van de plasmaspiegels van een van de meer actieve vormen van het geneesmiddel, d.w.z. endoxifen, werd waargenomen. In enkele studies werd verminderde werkzaamheid van tamoxifen gemeld met concomitant gebruik van sommige SSRI antidepressiva (bv. paroxetine). Aangezien een verlaagd effect van tamoxifen niet kan worden uitgesloten, moet toediening samen met krachtige remmers van CYP2D6 (bv. paroxetine, fluoxetine, quinidine, cinacalcet of bupropion) wanneer dit mogelijk is, worden vermeden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Tamoxifen Sandoz mag niet toegediend worden tijdens de 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 potentieel teratogeen activiteit.

In modellen die de ontwikkeling van de foetale voortplantingstractus bij ratten bestudeerden, was tamoxifen geassocieerd met gelijkaardige veranderingen als deze die gezien worden met oestradiol, ethinylestradiol, clomifeen en diethylstilbestrol (DES). Hoewel de klinische relevantie van deze veranderingen niet gekend is, zijn sommige ervan, voornamelijk vaginale adenose, vergelijkbaar met de veranderingen gezien bij jonge vrouwen die blootgesteld werden aan DES in utero en die een risico van 1/1.000 hebben op de ontwikkeling van "clear cell" carcinoom t.h.v. de vagina of cervix.

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 Sandoz en binnen 9 maanden na het beëindigen van de behandeling en, indien seksueel actief, een niet-hormonaal contraceptivum te gebruiken.

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

Vrouwen moeten vooraf over de potentiële risico's voor de foetus ingelicht worden, wanneer zij zwanger zouden worden tijdens of binnen de 9 maanden na het beëindigen van de behandeling met Tamoxifen Sandoz.

Borstvoeding

Beperkte gegevens suggereren dat Tamoxifen Sandoz 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 stop te zetten, moet rekening worden gehouden met het belang van het geneesmiddel voor de moeder.

Vruchtbaarheid

Mannen: er zijn geen studies aangaande het effect van tamoxifen op de vruchtbaarheid bij mannen. Toediening van tamoxifen aan dieren kan evenwel testiculaire atrofie veroorzaken (zie rubriek 5.3).

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

Tamoxifen Sandoz heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er is echter vermoeidheid gemeld bij het gebruik van Tamoxifen Sandoz en voorzichtigheid is geboden bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines, zolang deze symptomen aanhouden.

4.8 Bijwerkingen

Tenzij anders vermeld, werden de volgende frequentiecategorieën berekend vertrekkende van het aantal bijwerkingen gemeld in een grote fase III studie bij 9366 postmenopauzale vrouwelijke patiënten met operabele borstkankers, behandeld gedurende 5 jaar en, tenzij anders vermeld, werd geen rekening gehouden met de frequentie binnen de vergelijkende behandelingsgroep of met het feit of de onderzoeker een oorzakelijk verband met de studiemedicatie vermoedde.

De meest gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling zijn misselijkheid, vochtretentie, vaginale bloedingen, vaginale afscheiding, huiduitslag, vermoeidheid en warmteopwellingen. Dergelijke gebeurtenissen komen zeer vaak ($\geq 10\%$) voor bij patiënten die tamoxifen innemen.

Ernstige bijwerkingen die vaak voorkomen ($\geq 1\%$ en $< 10\%$) tijdens een behandeling met tamoxifen, zijn ischemische cerebrovasculaire gebeurtenissen en trombo-embolische voorvallen (waaronder diep veneuze trombose en longembolie).

Veranderingen in leverenzymenspiegels en een spectrum van meer ernstige leverafwijkingen, die soms fataal waren, zijn ook gerapporteerd. Dergelijke bijwerkingen omvatten vervetting van de lever die vaak optreedt, cirrose die soms ($\geq 0,1\%$ en $< 1\%$) optreedt en gevallen van cholestase, hepatitis, leverfalen en hepatocellulair letsel (inclusief levernecrose), die zelden ($\geq 0,01\%$ en $< 0,1\%$) optreden tijdens tamoxifentherapie.

De frequenties aan bijwerkingen worden als volgt gerangschikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1 Bijwerkingen met tamoxifen

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerkingen
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Nausea
	Vaak	Braken, diarree, constipatie
	Soms	Pancreatitis
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Vochtretentie
	Soms	Hypercalciëmie (bij patiënten met botmetastasen)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer vaak	Vaginale bloedingen, vaginale uitscheiding
	Vaak	Pruritus vulvae, wijzigingen ter hoogte van het endometrium (met inbegrip van hyperplasie en polypus)
	Zelden	Endometriose ^a , cysteuse zwelling van de ovaria ^a , vaginale poliepen ^a
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Huiduitslag
	Vaak	Alopecie
	Zelden	Angio-oedeem, Stevens-Johnson syndroom ^a , vasculitis van de huid ^a , Bulleus pemphigoid ^a , Erythema multiforme ^a , Toxische epidermale necrolyse
	Zeer zelden	Erythemateuze huidlupus ^f
	Niet bekend	Exarcerbatie van erfelijke angio-oedeem
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Warmteopwellingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Anemie
	Soms	Thrombocytopenie ^c , leucopenie
	Zelden	Neutropenie ^a , agranulocytose ^a
Oogaandoeningen	Vaak	Cataract, retinopathie
	Soms	Visusstoornissen
	Zelden	Cornea afwijkingen, optische neuropathie ^{a,b}
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Overgevoelighedsreacties
Onderzoeken	Vaak	Verhoogde triglyceridenwaarden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Beenkrampen, myalgie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd	Vaak	Uterus fibromen
	Soms	Kanker ter hoogte van het endometrium
	Zelden	Baarmoedersarcoom (vooral kwaadaardige gemengde Muller's tumoren) ^a , Tumour Flare ^a
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Ischemische cerebrovasculaire voorvallen, hoofdpijn, ijl gevoel in het hoofd, sensibele stoornissen (met inbegrip van paresthesie en dysgeusie)
	Zelden	Optische neuritis ^b
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Wijzigingen in leverenzymspiegels ^c , leversteatose ^e

	Soms	Levercirrose ^c
	Zelden	Hepatitis ^c , cholestase ^{a,c} , leverfalen ^{a,c} , hepatocellulaire schade ^{a,c} , levernecrose ^{a,c}
Multipele Systeem/orgaanklassen	Vaak	Trombo-embolische voorvallen (waaronder diep veneuze trombose, microvasculaire trombose en longembolie) ^d
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Interstitiële pneumonitis
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen	Zeer zelden	Porphyria cutanea tarda ^f
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zeer zelden	Reactie ter hoogte van een eerder bestraald gebied (radiation recall) ^f

^a Deze bijwerking werd niet gemeld in de tamoxifen-arm (n= 3094) van bovenvermelde studie; ze werd echter wel in andere studies of door andere bronnen gemeld. De frequentie werd berekend door middel van de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor de puntschatting (gebaseerd op 3/X, waarbij X de totale steekproefgrootte voorstelt, hier 3094). Dit wordt berekend als 3/3094, wat overeenstemt met de frequentie categorie ‘zelden’.

^b Gevallen van optische neuropathie en optische neuritis werden gerapporteerd bij patiënten die tamoxifen kregen en in een klein aantal gevallen trad blindheid op.

^c Een daling van het aantal bloedplaatjes, gewoonlijk tot 80 000 - 90 000 per mm³ maar zelden lager, werd waargenomen bij een aantal patiënten.

^d Wanneer tamoxifen wordt gebruikt in combinatie met cytotoxische middelen is het risico op optreden van trombo-embolische verwikkelingen verhoogd.

^e Tijdens de behandeling met tamoxifen werden veranderingen in leverenzymspiegels vastgesteld en een spectrum van meer ernstige leverafwijkingen die in sommige gevallen fataal waren, waaronder leververvetting, cholestase en hepatitis, leverfalen, cirrose en hepatocellulair letsel (inclusief hepatische necrose).

^f Het voorval werd in geen enkel ander belangrijk klinisch onderzoek waargenomen. De frequentie werd berekend aan de hand van de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor de puntschatting (gebaseerd op 3/X, waarbij X staat voor de totale steekproefgrootte van 13 357 patiënten in belangrijke klinische onderzoeken). Ze is berekend als 3/13 357, wat overeenstemt met de frequentie categorie “zeer zeldzaam”.

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.

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel, Madou. Website: www.eenbijwerkingmelden.be. E-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Er werden nog geen gevallen van overdosering gerapporteerd, doch op theoretische gronden kan worden aangenomen dat overdosering een versterking van de bovengenoemde farmacologische bijwerkingen zou veroorzaken.

In een klinisch onderzoek waarbij patiënten gedurende 17 maanden en langer 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. In de literatuur zijn er meldingen dat tamoxifen, toegediend in doses verschillende keren hoger dan de normale dosis, geassocieerd kan zijn aan een verlenging van het QT interval op het ECG.

Er is geen specifiek antidotum bekend en de behandeling moet symptomatisch zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hormoonantagonisten en verwante bestanddelen, ATC-code: L02BA01.

Tamoxifen is een niet-steroïdaal 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. Bij borstkankerpatiënten werkt het ter hoogte van de tumor voornamelijk als anti-oestrogeen, waarbij het de binding van oestrogeen op de oestrogeenreceptoren verhindert. Het is klinisch aanvaard dat tamoxifen aanleiding geeft tot 10 – 20 % reductie van het totaal cholesterolgehalte in het bloed en van LDL bij postmenopauzale vrouwen. Bovendien werd eveneens aangetoond dat tamoxifen bij postmenopauzale vrouwen zorgt voor het behoud van de minerale botmassa.

De polymorfismestatus van CYP2D6 kan gepaard gaan met een variabiliteit in klinische respons op tamoxifen. De status van trage metaboliseerder kan gepaard gaan met een verminderde respons. De gevolgen van deze bevindingen voor de behandelingen van trage CYP2D6-metaboliseerders zijn nog niet volledig opgehelderd (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2)

CYP2D6-genotype

Beschikbare klinische gegevens wijzen erop dat patiënten die homozygoot zijn voor nietfunctionele CYP2D6 allelen, een verminderd effect van tamoxifen kunnen ondervinden bij de behandeling van borstkanker. De beschikbare studies werden hoofdzakelijk uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt tamoxifen snel geabsorbeerd: maximale serumconcentraties worden bereikt na 4 tot 7 uur.

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).

Distributie

De distributiehelfwaardetijd bedraagt 7 tot 14 uur.

Het geneesmiddel bindt sterk aan serumalbumine (> 99 %).

Biotransformatie

Studies met radio-isotoop-gemerkt tamoxifen hebben aangetoond dat tamoxifen traag wordt uitgescheiden via de feces en voor een klein deel via de urine; dit gebeurt onder de vorm van onveranderd tamoxifen en metabolieten ontstaan door hydroxylering, demethylering en conjugatie. Demethylering is de belangrijkste metabolisatie-route van tamoxifen en wordt gekatalyseerd door CYP3A4-enzymes. Sommige metabolieten hebben een farmacologisch profiel gelijkaardig aan dat van tamoxifen.

N-desmethyltamoxifen, de hoofdm metaboliet, draagt waarschijnlijk bij tot het therapeutisch effect.

Tamoxifen, hoofdzakelijk gemetaboliseerd via CYP3A4 naar N-desmethyl-tamoxifen, wordt verder door CYP2D6 gemetaboliseerd naar een andere actieve metaboliet endoxifen. Bij patiënten bij wie het enzym CYP2D6 ontbreekt, zijn de concentraties endoxifen ongeveer 75% lager dan bij patiënten met normale activiteit van CYP2D6. Toediening van sterke remmers van CYP2D6 vermindert het gehalte aan circulerend endoxifen in vergelijkbare mate.

Eliminatie

De elimineringshalfwaardetijd bedraagt ongeveer 7 dagen voor tamoxifen zelf en 14 dagen voor de voornaamste circulerende metaboliet N-desmethyltamoxifen. Tamoxifen ondergaat waarschijnlijk enterohepatische circulatie.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Tamoxifen was niet mutageen in een reeks *in vitro* en *in vivo* mutageniciteitsstudies. Tamoxifen was genotoxisch in sommige *in vitro* tests en in *in vivo* geno-toxiciteitsstudies bij knaagdieren. In de langetermijn 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, ethinyloestradiol, clomifeen en diethylstilboestrol (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 1.000 hebben om een "clear-cell" carcinoom van de vagina of de cervix te ontwikkelen.

Bij herhaalde toediening, veroorzaakte tamoxifen testiculaire atrofie bij ratten en honden. Deze veranderingen bleken omkeerbaar te zijn bij de rat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Natriumcarboxymethylzetmeel A
Povidon

Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat
Opadry wit

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C) en bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Al/PVC/PVDC blisterverpakkingen van 60 en 90 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

BE227997

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08 oktober 2001

Datum van laatste verlenging: 09 juli 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 07/2021