

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Tamoxifen Mylan 10 mg og 20 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur tamoxifen cítrat sem jafngildir 10 mg eða 20 mg af tamoxifeni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 10 mg tafla af Tamoxifen inniheldur 1,45 míkrogrömm af mannitóli (E 421).

Hver 20 mg tafla af Tamoxifen inniheldur 2,9 míkrogrömm af mannitóli (E 421).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1. Ábendingar

Líknandi meðferð og viðbótarmeðferð við estrógenviðtaka-jákvæðu brjóstakrabbameini.

4.2. Skammtar og lyfjagjöf

Fullorðnir og aldraðir:

20-40 mg einu sinni á dag. Skammtinum má skipta í tvo skammta. Í einstaka tilfellum getur verið þörf á stærri skömmtum. Þegar meðhöndlun hefst snemma í sjúkdómsferli er ráðlagður meðferðartími a.m.k. 5 ár. Engar upplýsingar liggja fyrir um ákjósanlegan meðferðartíma.

Börn:

Lyfið skal ekki nota handa börnum þar sem öryggi og verkun hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 5.1 og 5.2).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir tamoxifen eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Meðganga og brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir á húð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos, sem geta verið lífshættulegar eða banvænar, í tengslum við meðferð með Tamoxifen Mylan. Þegar lyfinu er ávísað á að upplýsa sjúklinga um ummerki þeirra og einkenni og fylgjast á vandlega með sjúklingum með tilliti til húðviðbragða. Ef fram koma ummerki eða einkenni sem benda til slíkra viðbragða á að hætta notkun Tamoxifen Mylan þegar í stað og íhuga önnur meðferðarúrræði (eftir því sem við á). Ef alvarleg viðbrögð svo sem Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos hafa komið fram hjá sjúklingi við notkun Tamoxifen Mylan má aldrei aftur hefja meðferð með Tamoxifen Mylan hjá þeim sjúklingi.

Tamoxifen getur valdið því að einkennum ofsabjúgs komi fram eða versni hjá sjúklingum með arfgengan ofsabjúg.

Blæðingar geta stöðvast hjá konum sem ekki hafa gengið í gegnum tíðahvörf.

Aukinn fjöldi tilfella legbolskrabbameins og sarkmeina í legi hefur verið skráður í tengslum við meðferð með tamoxifeni (einkum blönduð illkynja æxli í miðkímlagi (mesodermal)). Orsakir þessa eru ekki þekktar, en hugsanlegt er að estrógen eiginleikar tamoxifens valdi þessu. Sjúklingar sem eru eða hafa verið á tamoxifen meðferð og fá óeðlileg einkenni kvensjúkdóma, einkum óreglulegar blæðingar, skulu gangast undir læknisskoðun svo fljótt sem auðið er.

Í klínískum rannsóknum, þar sem sjúklingar með brjóstakrabbamein voru meðhöndlaðir með tamoxifeni, hefur verið greint frá æxlum á öðrum stöðum en í legslímu eða hinu brjóstinu. Ekki hefur verið sýnt fram á orsakasamband og klínísk þýðing þessara niðurstaðna er óljós.

Við síðbúna brjóstauppyggingu getur tamoxifen aukið hættuna á fylgikvillum í smáæðum (microvascular complications) á ígrædda svæðinu.

Í rannsókn án samanburðar hjá 28 stúlkum á aldrinum 2-10 ára með McCune Albright heilkenni (MAS) sem fengu 20 mg einu sinni á dag í allt að 12 mánuði, hafði meðalrúmmál legs aukist eftir 6 mánuði og tvöfaldast í lok rannsóknarinnar, sem stóð í 1 ár. Þessar niðurstöður eru í samræmi við lyfhrif tamoxifens, en þó hefur ekki verið sýnt fram á orsakasamband (sjá kafla 5.1).

Tamoxifen getur haft áhrif á sjónina og mælt er með að sjúklingar gangist undir augnrannsókn ef einkenni koma fram.

Í fræðigreinum hefur verið sýnt fram á að þeir sem eru með hæg CYP2D6 umbrot hafa lægri plasmabætti endoxifens, sem er eitt mikilvægasta virka umbrotsefni tamoxifens (sjá kafla 5.2). Lyf sem hamla CYP2D6 og gefin eru samhliða tamoxifeni geta leitt til lækkaðrar þéttni virka umbrotsefnisins endoxifens. Þess vegna ætti, þegar hægt er, að forðast notkun öflugra CYP2D6 hemla (t.d. paroxetíns, flúoxetíns, kínidíns, cinacalcets eða búprópíóns) meðan á tamoxifen meðferð stendur (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Skammtaaðlögunar gæti verið þörf samtímis meðferð með warfaríni.

Aukin hætta getur verið á fylgikvillum tengdum blóðsega hjá sjúklingum í samhliða meðferð með frumuhemjandi lyfjum.

Samhliða gjöf tamoxifens og arómatasahemils sem viðbótarmeðferð hefur ekki sýnt betri árangur en meðferð með tamoxifeni einu og sér.

Tilkynnt hefur verið um að tamoxifen geti hindrað umbrot fenýtóíns. Ráðlagt er að fylgjast með styrk fenýtóíns í plasma við samhliða gjöf tamoxifens.

Hjá mönnum er tamoxifen aðallega umbrotið með afmetýleringu, sem hvött er af ísóensíminu CYP3A4. Búast má við að samhliða meðferð með lyfjum sem örva eða hemja CYP3A4 minnki eða auki þéttni tamoxifens í plasma. Samhliða meðferð í 5 daga með rifampicíni (CYP3A4 örvi), lækkaði C_{max} um 55% og AUC um 86%. Við meðferð með rifampicíni í lengri tíma má búast við að C_{max} og AUC fyrir tamoxifen lækki meira. Klínísk þýðing þessa er ekki þekkt.

Samhliða meðferð með amínóglútetímíði, lyfi sem hugsanlega örvar CYP, getur lækkað þéttni tamoxifens í plasma og dregið úr verkun þess.

Fyrirliggjandi eru upplýsingar sem benda til að tamoxifen og umbrotsefni þess séu öflugir, afturkræfir CYP3A4 hemlar, sem geta valdið milliverkunum við samhliða notkun tamoxifens og lyfja sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP3A4.

Í fræðigreinum hefur verið skýrt frá lyfjahvarfafraðilegum milliverkunum með CYP2D6 hemlum. Þær sýna 65-75% lækkun á plasmagildum eins eða fleiri af virkum formum lyfsins, þ.e. endoxifens. Tilkynnt hefur verið um minnkaða virkni tamoxifens við samhliða notkun sumra SSRI þunglyndislyfja (t.d. paroxetíns) í sumum rannsóknum. Þar sem ekki er hægt að útiloka minnkuð áhrif tamoxifens, ætti að forðast samhliða notkun öflugra CYP2D6 hemla þegar það er hægt (t.d. paroxetíns, flúoxetíns, kínídíns, cinacalcets eða búprópíóns) (sjá kafla 4.4 og 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga:

Ekki má nota tamoxifen á meðgöngu. Greint hefur verið frá fósturlátum, fósturdauða og fæðingargöllum hjá nýburum mæðra sem fengið hafa meðferð með tamoxifeni. Hins vegar liggja ekki fyrir neinar upplýsingar um orsakatengsl.

Í dýrarannsóknum hafa sést breytingar (einkum kirtla aukning í leggöngum (vaginal adenosis)) sem eru sambærilegar breytingum sem tilkynnt hefur verið um í tengslum við meðferð með t.d. díetýlstilbestróli og klómifeni.

Forðast skal þungun í 2 mánuði eftir að meðferð með tamoxifeni er hætt. Mælt er með því að notuð sé getnaðarvörn án hormóna. Konur á barnseignaraldri skal skoða nákvæmlega til að útiloka þungun áður en meðferð er hafin.

Brjóstgjöf:

Takmörkuð gögn benda til þess að Tamoxifen Mylan og virk umbrotsefni þess séu skilin út í brjóstamjólki og safnist þar upp með tímanum. Tamoxifen skal ekki nota handa konum með barn á brjósti. Ef læknisfræðilegur ávinningur við áframhaldandi meðferð er talinn vega þyngra á að hætta brjóstgjöf.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tilkynnt hefur verið um þreytu í tengslum við tamoxifen meðferð. Ef þreyta kemur fram skal sýna aðgát við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Algengasta aukaverkunin eru hitasteypur (10-20%), blæðingar frá leggöngum og útfærð frá leggöngum með ógleði, vökvasöfnun og húðútbrotum.

Aukaverkanirnar eru skilgreindar á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

| Flokkun eftir líffærum | Mjög algengar | Algengar | Sjaldgæfar | Mjög sjaldgæfar | Koma örsjaldan fyrir | Tíðni ekki þekkt |
|--|---------------|----------|------------------------------|--|----------------------|------------------|
| Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ) | | | Vöðvaæxli, legbolskrabbamein | Vanlíðan og/eða óþægindi er líkjast bólgu á æxlissvæðinu (tímabundin versnun (tumor flare)), sarkmein í legi (einkum illkynja) | | |

| | | | | | | |
|---|------------------------|--|------------------------------|---|---|----------------------------|
| | | | | blönduð Müllerian æxli) | | |
| Blóð og eitlar | | Blóðleysi | Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð | Daufkyrningafæð, kyrningahrap | | |
| Ónæmis-kerfi | | Ofnæmisviðbrögð | | | | |
| Efnaskipti og næring | Vökvasöfnun | | Blóðkalsíumhækkun | | | |
| Geðræn vandamál | | | | | | Punglyndi, rugl |
| Taugakerfi | | Skyntuflanir (þ.m.t. náladofi og bragðskynstruflun), höfuðverkur, sundl, heilablóðfall vegna blóðþurrðar | | Sjóntaugarþroti | | |
| Augu | | Drer, sjónukvilli | | Breytingar á hornhimnu, sjóntaugakvilli | | |
| Æðar | | Blóðsegi svo sem bláæðasegi í djúpum æðum, segamyndun í smáæðum (microvascular thrombi) og lungnasegi | | | | |
| Öndunar-færi, brjósthol og miðmæti | | | Millivefslungnabólga | | | |
| Meltingarfæri | Ógleði | Uppköst, niðurgangur, hægðatregða | Brisbólga | | | Lystarleysi |
| Lifur og gall | | Aukning á lifrarensum, fitukvilli (steatosis) | Skorpulifur | Gallteppa, lifrabólga, lifrarfrumskemmdir, lifrabilun, lifrardrep | | |
| Húð og undirhúð | Húðútbrot, andlitsroði | Skalli | Ofsakláði | Regnbogaroðasótt, húðþekjudreplos, Stevens-Johnson heilkenni, blöðrusóttarlíki (bullous pemphigoid), húðæðabólga, | Helluroði í húð (cutaneous lupus erythematosus) | Versnun arfgengs ofsabjúgs |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|--------------------|
| | | | | ofsabjúgur, | | |
| Stoðkerfi og stoðvefur | | Krampar í fótleggjum, vöðvaverkir | | | | |
| Æxlunar-færi og brjóst | Blæðing frá leggöngum, útferð frá leggöngum, hitasteypur | Skapakláði, legslímhúðar-breytingar þ.m.t. vefjaaukning og separ | | Legslímufلاكk, blöðrur á eggjastokkum, separ í leggöngum | | Legbolskrabba-mein |
| Meðfætt og fjölskyldu-bundið/ arfgengt ástand | | | | | Síðbúin húð-porfyría (porfyría cutanea tarda) | |
| Almennar auka-verkanir og auka-verkanir á íkomustað | Þreyta | | | | | Óróleiki |
| Rannsóknaniður-stöður | | Hækkun þríglýseríða í sermi | | | | |

Ef um alvarlegar aukaverkanir er að ræða er stundum hægt að minnka aukaverkanir með því að minnka skammtinn innan ráðlagðs skammtabils án þess að skerða áhrif meðferðarinnar.

Ef fram kemur Stevens-Johnson heilkenni eða önnur hugsanlega lífshættuleg húðviðbrögð verður að hætta töku allra lyfja ef mögulegt er.

Afturkræfur þroti vegna blaðra á eggjastokkum hefur mjög sjaldan komið fram hjá konum sem voru í meðferð með 80 mg af tamoxifeni á dag.

Blóðkalsíumhækkun hefur mjög sjaldan komið fram í upphafi meðferðar hjá litlum fjölda sjúklinga með meinvörp í beinum.

Tilkynnt hefur verið um sjóntaugakvilla og sjóntaugarþrota hjá sjúklingum í meðferð með tamoxifeni og hjá fáeinum leiddi það til blindu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Einkenni:

Fræðilega getur ofskömmun aukið lyfjafærðilegar aukaverkanir. Í fræðigreinum hefur verið greint frá því að tamoxifen, við gjöf í skömmum sem eru miklu fleiri og hærri en venjulegir skammtar geti lengt QT-bil á hjartarafriti.

Í rannsókn sem átti að sýna fram á hæsta skammt af tamoxifeni sem þolist, komu eftirfarandi ofskömmunareinkenni fram; skjálfti, ofurviðbrögð, óstöðugt göngulag og svimi. Þessi einkenni komu fram u.þ.b. 3-5 dögum eftir að meðferð með tamoxifeni var hafin. Einkenni gengu til baka 2-5 dögum eftir að meðferð með tamoxifeni var hætt.

Meðferð:

Ekkert sérvirkt mótlyf er þekkt og meðferð skal vera einkennabundin.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: And-östrogener, ATC flokkur: L02BA01

Æxlishefjandi lyf. Ekki steri, sértækt and-estrógen.

Tamoxifen er efni sem ekki er steri, byggt á trifenýletýleni sem sýnir flókið svið lyfjafraðilegra estrógenhamlandi og estrógenörvandi áhrifa í mismunandi vefjum. Hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein virkar tamoxifen sem andestrógen á æxlið, sem hindrar bindingu estrógens við estrógenviðtakann.

Hjá konum með estrógenviðtaka jákvæð æxli í brjóstum eða æxli af óþekktri gerð hefur viðbótarmeðferð með tamoxifeni sýnt fram á marktækt færri bakslög og aukið 10 ára lifun, ásamt því að sýna fram á marktækt betri árangur við 5 ára meðferð borið saman við 1 og 2 ára meðferð. Þessir kostir virðast að mestu leyti eiga við óháð aldri, hvort konan sé komin í tíðahvörf eður ei, tamoxifen skömmtum og viðbótar krabbameinslyfjameðferð.

Tamoxifen meðferð hjá konum eftir tíðahvörf lækkar þéttni heildarkólesteróls og lágbéttnilípópróteina (LDL) í blóði um 10-20%. Að auki hefur verið greint frá að meðferð með tamoxifeni hjá konum eftir tíðahvörf varðveiti þéttleika beina.

Fjölbreytniástand CYP2D6 getur tengst breytileika á klínískri svörun tamoxifens. Hæg umbrot geta leitt til minnkaðrar svörunar. Afleiðingar þessa á meðferð þeirra sem hafa hæg CYP2D6 umbrot hafa ekki verið skýrðar að fullu (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.2).

CYP2D6 arfgerð

Fáanleg gögn úr klínískum rannsóknum benda til að sjúklingar sem eru arfhreinir fyrir óstarfrænar CYP2D6 samsætur, geta upplifað minnkuð áhrif tamoxifens í meðferð við brjóstakrabbameini. Fáanleg gögn hafa aðallega verið fengin úr rannsóknum sem framkvæmdar voru á konum eftir tíðahvörf (sjá kafla 4.4. og 5.2).

Börn

Rannsókn án samanburðar var gerð hjá misleitum hópi 28 stúlkna á aldrinum 2-10 ára með McCune Albright heilkenni (MAS) sem fengu 20 mg af tamoxifeni 1 sinni á dag í allt að 12 mánuði. Á meðal sjúklinganna sem greindu frá blæðingu frá leggöngum á tímabilinu fyrir rannsóknina, greindu 62% (13 af 21 sjúklingi) ekki frá neinum blæðingum í 6 mánuði og 33% (7 af 21 sjúklingi) ekki frá neinum blæðingum frá leggöngum allan rannsóknartímann. Meðalrúmmál legs jókst eftir meðferð í 6 mánuði og hafði tvöfaldast í lok rannsóknarinnar, sem stóð í eitt ár. Þó þessi niðurstaða sé í samræmi við lyfhrif tamoxifens, hefur ekki verið sýnt fram á orsakasamband. Engar upplýsingar liggja fyrir um langtímaöryggi hjá börnum. Einkum hafa langtímaáhrif tamoxifens á vöxt, kynþroska og almennan þroska ekki verið rannsökuð.

5.2 Lyfjahvörf

Tamoxifen frásogast hratt og plasmabéttni nær hámarki á 4-7 klst. Engar upplýsingar liggja fyrir um hvaða áhrif neysla fæðu samtímis inntöku lyfsins hefur á frásog. Jafnvægisstyrkurinn 300 ng/ml næst eftir u.þ.b. 4 vikna meðhöndlun. Í lækningalegum skömmtum er próteinbinding a.m.k. 99%.

Tamoxifen er umbrotið með hýdroxýleringu, afmetýleringu og samtengingu sem býr til nokkur umbrotsefni með lyfjafraðilega verkun svipaða tamoxifeni og stuðla þau að lækningalegum áhrifum. Brotthvarfið er aðallega með saur og helmingunartíminn er u.þ.b. 7 dagar, en aðalumbrotsefnið N-desmetýl-tamoxifen er með helmingunartíma 14 daga. Eftir 2 vikna útsetningu fyrir lyfinu er 30% af hýdroxýleruðu umbrotsefnunum enn að finna í líkamanum vegna þarma-lifrar hringrásar.

Tamoxifen er aðallega umbrotið af CYP3A4 í N-desmetýl-tamoxifen, sem er umbrotið frekar með CYP2D6 í annað virkt umbrotsefni, endoxifen. Hjá sjúklingum sem skortir ensímið CYP2D6 verður styrkur endoxifens um það bil 75% lægri en hjá sjúklingum með eðlilega CYP2D6 virkni. Gjöf öflugra CYP2D6 hemla minnkar blóðgildi endoxifens í svipuðum mæli.

Börn

Í klínískri rannsókn þar sem 2-10 ára stúlkur með McCune Albright heilkenni (MAS) fengu 20 mg af tamoxifeni 1 sinni á dag í allt að 12 mánuði, kom fram þyngdarháð minnkun í úthreinsun sem leiddi til aukinnar útsetningar hjá börnum samanborið við fullorðna. Takmörkuð gögn benda til þess að AUC við jafnvægi er að meðaltali 50% hærra hjá yngstu sjúklingunum (2-6 ára) samanborið við fullorðna.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Öryggi og virkni tamoxifens hefur verið prófað í mörgum klínískum rannsóknum. Upplýsingar sem skipta máli fyrir lækna er að finna í þessari samantekt um eiginleika lyfs.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR.

6.1 Hjálparefni

Mannitól, maísterkja, natríumkroskarmellósa og magnesíumsterat.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Öryggisglasapakkning úr plasti.

Lyfið er fáanlegt í eftirtöldum styrkleikum og pakkningastærðum:

10 mg: 100 stk.

20 mg: 30 stk. & 100 stk.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm
Svíþjóð

Tel: +46 8 555 22 750
Bréfasími: +46 8 555 22 751
Netfang: inform@mylan.se

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Tamoxifen 10 mg: MTnr 880062 (IS)
Tamoxifen 20 mg: MTnr 880063 (IS)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. janúar 1990.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11. apríl 2012.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

23. mars 2022.