

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamoxifen ratiopharm® 20 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 20 mg Tamoxifen als Tamoxifendihydrogencitrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium (enthalten in Carboxymethylstärke-Natrium).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer, runde, bikonvexe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe und Prägung „TN 20“

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tamoxifen ratiopharm wird bei Frauen ab 18 Jahren zur palliativen oder adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Wahl der Initialdosis richtet sich nach dem Allgemeinzustand der Patientin. Der übliche Dosisbereich liegt bei 20-40 mg/Tag entweder als Einzeldosis oder in geteilten Dosen zweimal täglich. In der Regel ist eine Dosis von 20 mg/Tag ausreichend wirksam. Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung, ist aber üblicherweise eine Dauerbehandlung, bzw. wird bis zum Auftreten eines Rezidivs fortgeführt.

Die Behandlung mit Tamoxifen ratiopharm ist in der Regel eine Langzeittherapie und soll durch onkologisch erfahrene Ärzte erfolgen. In der adjuvanten Behandlung des frühen hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms wird zurzeit eine Behandlungsdauer von mindestens 5 Jahren empfohlen. Die optimale Dauer der Tamoxifen-Therapie bleibt weiterhin zu untersuchen.

Es liegen keine Daten für die Dosierung bei Patientinnen mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tamoxifen ratiopharm bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung

Tamoxifen ratiopharm ist zum Einnehmen.

Die Tablette unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit am besten zu einer Mahlzeit einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schwere Thrombozytopenie, Leukopenie oder Hyperkalzämie,
- Schwangerschaft und Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht und Überwachung sind geboten bei Leber- und/oder Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, thromboembolischem Geschehen in der Anamnese, bei Erkrankungen des Auges.

Vor Beginn der Behandlung muss eine umfassende internistische und gynäkologische Untersuchung der Patientin erfolgen.

Nicht hysterektomierte Patientinnen sollten jährlich gynäkologisch im Hinblick auf Endometriumveränderungen untersucht werden.

Bei Patientinnen in der Prämenopause kann es zu Zyklusveränderungen bis hin zur völligen Unterdrückung der Menstruation kommen.

Ein erhöhtes Auftreten von Endometriumkarzinomen und Uterussarkomen (meist maligne Müller-Mischtumore) wurde bei der Behandlung mit Tamoxifen beobachtet. Der zugrunde liegende Mechanismus ist unbekannt, doch könnte er mit der östrogenartigen Wirkung von Tamoxifen zusammenhängen.

Patientinnen, die unter Tamoxifen irreguläre gynäkologische Symptome, vor allem vaginale Blutungen während und nach der Therapie beobachten, sollen deshalb umgehend fachärztlich untersucht werden.

Im Rahmen klinischer Studien wurden außerdem Einzelfälle von Zweitmalignomen an anderen Organen als Endometrium und kontralateraler Brust nach einer Tamoxifen-Behandlung berichtet. Bisher konnte kein Kausalzusammenhang mit Tamoxifen hergestellt werden, so dass die klinische Bedeutung der Befunde ungeklärt ist.

Zu Beginn der Therapie mit Tamoxifen sollte eine augenärztliche Untersuchung erfolgen. Treten unter der Therapie mit Tamoxifen ratiopharm Veränderungen der Sehkraft auf, so ist eine augenärztliche Untersuchung dringend vorzunehmen, da sich manche im Frühstadium erkannte Veränderungen nach dem Absetzen der Therapie zurückbilden.

Bei fertilen Frauen muss vor Behandlungsbeginn eine Schwangerschaft ausgeschlossen und die Patientin über die Wichtigkeit einer Schwangerschaftsverhütung aufgeklärt werden. Während der Behandlung mit Tamoxifen ratiopharm und bis zu 9 Monate nach Absetzen des Präparates soll die Möglichkeit einer Schwangerschaft durch den Einsatz nicht-hormoneller Verhütungsmethoden (die "Pille" ist nicht geeignet: siehe Abschnitt 4.5) verhindert werden.

Bei bestehenden Lebererkrankungen sollte der Leberstatus sorgfältig überwacht werden. Blutbild (insbesondere Thrombozyten), Leber- und Nierenfunktionen, Serumcalcium und Blutzuckerwerte sind in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren. Weiters sind regelmäßige Kontrollen (Lungen- und Knochenröntgen, Ultraschall der Leber) vorzunehmen, um eine eventuelle Metastasierung rechtzeitig

zu erkennen.

Tamoxifen könnte bei einer verspätet durchgeführten mikrochirurgischen Rekonstruktion der Brust das Risiko mikrovaskulärer Gewebelappenkomplikationen erhöhen.

In einer unkontrollierten Studie mit 28 Mädchen im Alter zwischen 2 und 10 Jahren mit McCune Albright Syndrom (MAS), die bis zu 12 Monate lang 20 mg Tamoxifen einmal täglich erhielten, nahm das mittlere Uterusvolumen innerhalb von 6 Behandlungsmonaten zu und verdoppelte sich bis zum Ende der ein Jahr lang dauernden Studie. Obwohl diese Befunde mit den pharmakodynamischen Eigenschaften von Tamoxifen übereinstimmen, ist ein kausaler Zusammenhang nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

In der Literatur wurde beschrieben, dass Personen mit einem schwachen CYP2D6-vermittelten Metabolismus („poor metabolisers“) verringerte Plasmaspiegel von Endoxifen, einem der wichtigsten aktiven Metaboliten von Tamoxifen, aufweisen (siehe Abschnitt 5.2).

Eine Begleitmedikation, die CYP2D6 hemmt, kann zu verringerten Konzentrationen des aktiven Metaboliten Endoxifen führen. Daher sollen starke CYP2D6-Inhibitoren (z.B. Paroxetin, Fluoxetin, Chinidin, Cinacalcet oder Bupropion) wenn möglich während der Behandlung mit Tamoxifen vermieden werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Tamoxifen ratiopharm berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Sollten Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Nebenwirkungen hindeuten, sollte Tamoxifen ratiopharm umgehend abgesetzt und es sollte gegebenenfalls eine alternative Therapie in Betracht gezogen werden. Wenn der Patient während der Anwendung von Tamoxifen ratiopharm eine schwerwiegende Nebenwirkung wie SJS oder TEN entwickelt hat, darf die Behandlung mit Tamoxifen ratiopharm bei diesem Patienten zu keiner Zeit erneut initiiert werden.

Bei Patienten mit hereditärem Angioödem kann Tamoxifen Symptome eines Angioödems induzieren oder verschlimmern.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Während der Behandlung mit Tamoxifen ratiopharm sollten keine Hormonpräparate, insbesondere keine östrogenhaltigen (z. B. die Pille), eingenommen werden, da eine gegenseitige Wirkungsminderung möglich ist.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tamoxifen ratiopharm und Chemotherapie wurde ein erhöhtes Thromboembolie-Risiko beobachtet.

Zusammen mit Tamoxifen ratiopharm sollten keine Thrombozytenaggregationshemmer verabreicht werden, um die Blutungsgefahr während einer möglichen thrombozytopenischen Phase nicht zu erhöhen.

Bei gemeinsamer Gabe von Tamoxifen ratiopharm und Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ kann es zu einer Veränderung der Gerinnungsverhältnisse kommen (Verlängerung der Prothrombinzeit). Die gleichzeitige Verabreichung beider Arzneimittel erfordert daher eine sorgfältige Überwachung des Gerinnungsstatus, vor allem bei Behandlungsbeginn.

Die Anwendung von Tamoxifen in Kombination mit einem Aromatasehemmer als unterstützende Therapie hat, im Vergleich zur Behandlung mit Tamoxifen allein, keine verbesserte Wirksamkeit gezeigt.

Der Hauptweg der Metabolisierung von Tamoxifen beim Menschen ist bekanntlich die Demethylierung, die durch CYP3A4 Enzyme katalysiert wird. Über eine pharmakokinetische Wechselwirkung mit der CYP3A4 induzierenden Substanz Rifampicin, die zu einer Reduzierung der Serumspiegel von Tamoxifen führt, wurde in der Literatur berichtet. Die Relevanz für die klinische Praxis ist nicht bekannt.

Es gibt Literaturberichte über pharmakokinetische Wechselwirkungen mit CYP2D6 Inhibitoren, welche eine Verringerung der Plasmaspiegel des wirksamen Tamoxifen-Metaboliten 4-Hydroxy-N-desmethyltamoxifen (Endoxifen) zeigten.

Es wurde in der Literatur über pharmakokinetische Wechselwirkungen mit CYP2D6-Inhibitoren berichtet, die eine Reduktion der Plasmakonzentration eines der aktiveren Metaboliten von Tamoxifen (z.B. Endoxifen) um 65-75% bewirkten. Eine verringerte Wirksamkeit von Tamoxifen wurde bei der gleichzeitigen Anwendung von einigen SSRI-Antidepressiva (z.B. Paroxetin) in einigen Studien beobachtet. Da eine verringerte Wirksamkeit von Tamoxifen nicht ausgeschlossen werden kann, ist eine gleichzeitige Verabreichung von starken CYP2D6-Inhibitoren (z.B. Paroxetin, Fluoxetin, Chinidin, Cinacalcet oder Bupropion) wenn möglich zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Aufgrund des genotoxischen Potenzials von Tamoxifen (siehe Abschnitt 5.3) sollen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Tamoxifen und bis zu 9 Monate nach Beendigung der Behandlung wirksame, nicht-hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen ergreifen.

Männern wird empfohlen, während der Behandlung mit Tamoxifen und bis 6 Monate nach Beendigung der Behandlung wirksame Verhütungsmaßnahmen zu ergreifen und kein Kind zu zeugen.

Schwangerschaft

Tamoxifen ratiopharm ist bei schwangeren bzw. stillenden Frauen kontraindiziert (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es gibt Einzelberichte von Totgeburten, Spontanaborten und fötalen Anomalien für Frauen, welche Tamoxifen in der Schwangerschaft eingenommen haben, ohne dass hier ein kausaler Zusammenhang gesichert werden konnte. Es gibt nur sehr wenige Fälle, in denen schwangere Frauen Tamoxifen erhalten haben. Bisher liegen keine Berichte vor, dass Tamoxifen hier zu späteren vaginalen Adenosen oder einem Clear-cell-Karzinom von Vagina oder Zervix bei den Töchtern geführt hat (siehe Abschnitt 5.3).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Behandlungsbeginn gründlich untersucht werden, um die Möglichkeit einer Schwangerschaft auszuschließen. Frauen müssen über das mögliche Risiko für den Foetus aufgeklärt werden, falls sie während der Behandlung mit Tamoxifen ratiopharm Tabletten oder innerhalb von 9 Monaten nach Beendigung der Behandlung schwanger werden.

Stillzeit

Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass Tamoxifen und seine aktiven Metaboliten in die Muttermilch übergehen und dort über die Zeit akkumulieren. Deshalb ist die Anwendung des Arzneimittels während der Stillzeit kontraindiziert.

Tamoxifen bewirkt beim Menschen in einer Dosis von 20 mg 2-mal täglich eine Laktationshemmung. Die Milchproduktion setzt auch nach Absetzen der Therapie innerhalb dieser Laktationsperiode nicht

wieder ein. Stillen ist deshalb während der Therapie nicht möglich. Vor einer Behandlung mit Tamoxifen ratiopharm muss deshalb entweder abgestillt werden oder Tamoxifen ratiopharm darf für die Dauer der Stillzeit nicht eingenommen werden. Bei der Entscheidung darüber, ob entweder abgestillt oder Tamoxifen abgesetzt wird, soll die Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter Berücksichtigung finden.

Fertilität

Bei prämenopausalen Frauen ist die Möglichkeit einer Schwangerschaft vor Behandlungsbeginn auszuschließen (siehe Abschnitt 4.4). Während und bis zu neun Monate nach Beendigung der Behandlung ist eine sichere, nichthormonelle Kontrazeption zu gewährleisten (siehe Abschnitt 4.5). Für Ergebnisse aus präklinischen Studien siehe Abschnitt 5.3. Wird eine Frau während oder innerhalb von neun Monaten nach der Behandlung schwanger, ist sie über die möglichen Risiken für den Fötus aufzuklären.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Tamoxifen ratiopharm die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Es wurde jedoch bei der Anwendung von Tamoxifen ratiopharm über Sehstörungen und Müdigkeit berichtet, und es ist Vorsicht beim Fahren oder Bedienen von Maschinen geboten, solange solche Symptome bestehen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:
Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Häufig: Uterusmyom

Gelegentlich: Endometriumkarzinom, Fibromyome des Uterus

Selten: Uterussarkom (meist maligner Müller-Mischtumor)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie

Gelegentlich: Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie

Selten: Agranulozytose

Sehr selten: schwere Neutropenien, Panzytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Hypersensibilitätsstörungen, einschließlich Angioödem

Endokrine Erkrankungen

Sehr häufig: Hitzewallungen

Gelegentlich: Hypercalcämie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Flüssigkeitsretention

Häufig: Erhöhung der Triglyceride

Sehr selten: schwere Hypertriglyceridämien, z. T. mit einer Pankreatitis einhergehend.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Depressionen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindelgefühl, Benommenheit und Kopfschmerzen, Sensibilitätsstörungen (inkludiert Parästhesie und Dysgeusie)

Augenerkrankungen

Häufig: Sehstörungen (Katarakte, Corneatrübungen und/oder Retinopathien), die nur z. T. reversibel sind. Das Risiko für Katarakte steigt mit der Dauer der Tamoxifen-Einnahme.

Selten: Korneaveränderungen, Optikusneuritis, Optikusneuropathie

Sehr selten: Blindheit

Gefäßkrankungen

Häufig: Ischämische zerebrovaskuläre und thromboembolische Ereignisse (einschließlich tiefer Venenthrombose, mikrovaskulärer Thrombose und Lungenembolie, siehe auch Abschnitt 4.5).

Nicht bekannt: Thrombophlebitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: interstitielle Pneumonitis

Sehr selten: Interstitielle Lungenerkrankung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Erbrechen, Diarrhoe, Verstopfung

Gelegentlich: Pankreatitis

Selten: Beeinträchtigung des Geschmackssinns, Appetitlosigkeit

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Veränderungen der Leberenzymwerte, Fettleber

Gelegentlich: Leberzirrhose

Selten: Cholestase, Hepatitis, Ikterus, Leberzellschaden, Leberversagen, Hepatozelluläre Veränderungen, Agranulozytose mit Leberzellnekrose

Nicht bekannt: Hepatische Anomalien einschließlich Steatose.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Sehr häufig: Hautausschlag

Häufig: Alopezie, Vergrößerung bestehender oder Auftreten neuer Hautläsionen

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich eines angioneurotischen Ödems.

Selten: Hypertrichose, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse, bullöser Pemphigus, kutane Vaskulitis, Angioödem

Sehr selten: kutaner Lupus erythematodes

Nicht bekannt: Exazerbation eines hereditären Angioödems

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Beinkrämpfe, Myalgie

Gelegentlich: Knochenschmerzen und Schmerzen im Bereich des erkrankten Gewebes zu Behandlungsbeginn.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Zyklusveränderungen, vaginale Blutungen, Fluor vaginalis

Häufig: Pruritus vulvae, Veränderungen des Endometriums (einschließlich Hyperplasie und Polypen).

Gelegentlich: Ovarialzysten, Endometriose, Vaginalpolypen

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

Sehr selten: Porphyria cutanea tarda

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Müdigkeit

Häufig: Tumor-Flare

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Sehr selten: Radiation Recall Reaktion

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung ist theoretisch mit einer Verstärkung der pharmakologisch bedingten Nebenwirkungen zu rechnen.

Tierexperimentelle Untersuchungen mit extremer Überdosierung (100-200fache therapeutische Dosis) lassen den Schluss zu, dass auch östrogene Wirkungen möglich sind.

Es wurde in der Literatur darüber berichtet, dass bei Gabe eines Mehrfachen der Standarddosis von Tamoxifen eine Verlängerung des QT-Intervalls im EKG auftreten kann.

Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung. Es sind deshalb die üblichen Allgemeinmaßnahmen (symptomatische Behandlung) einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie, Hormone und verwandte Mittel, Hormonantagonisten und verwandte Mittel, Antiöstrogene. ATC-Code: L02BA01.

Tamoxifen ist ein nicht-steroidaler, auf Triphenylethylen basierender Wirkstoff, der ein komplexes Spektrum von östrogenantagonistischen und östrogenagonistischen pharmakologischen Wirkungen auf verschiedene Gewebe ausübt. Bei Brustkrebspatientinnen wirkt Tamoxifen im Tumorbereich antiöstrogen, indem es die Bindung von Östrogen an den Östrogenrezeptor verhindert. Infolgedessen kommt es zu einer Abnahme der Zellteilung in östrogenabhängigen Geweben.

In einigen Studien an Brustkrebspatientinnen wurde festgestellt, dass Tamoxifen bei postmenopausalen Frauen aufgrund seiner östrogenartigen Wirkung den Spiegel an Gesamt- und LDL-Cholesterin in der Größenordnung von 10-20% reduziert. Bei diesen Frauen wurde zusätzlich über einen positiven Effekt auf die Erhaltung der Knochendichte berichtet. Das Endometrium postmenopausaler Patientinnen kann jedoch zu einer unerwünschten Teilungsaktivität angeregt werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Es wurde eine unkontrollierte Studie durchgeführt mit einer heterogenen Gruppe von 28 Mädchen im Alter zwischen 2 und 10 Jahren mit McCune Albright Syndrom (MAS), die bis zu einer Dauer von

einem Jahr 20 mg Tamoxifen einmal täglich erhielten. Von diesen Patienten, die über Vaginalblutungen während der Zeit vor der Studie berichteten, kam es bei 62% (13 von 21 Patienten) zu einem Ausbleiben der Blutungen über einen Zeitraum von 6 Monaten und bei 33% (7 von 21) über die gesamte Studiendauer. Das mittlere Uterusvolumen erhöhte sich innerhalb von 6 Behandlungsmonaten und verdoppelte sich bis zum Ende der einjährigen Studie. Obwohl diese Befunde mit den pharmakodynamischen Eigenschaften von Tamoxifen übereinstimmen, ist ein kausaler Zusammenhang nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.4).

Es gibt keine Langzeitsicherheitsdaten bei Kindern und Jugendlichen.

Es wurden keine Studien zur Langzeitwirkung von Tamoxifen auf das Wachstum, die Pubertät und die allgemeine Entwicklung durchgeführt.

Ein Polymorphismus von CYP2D6 kann mit einer Variabilität in Bezug auf das klinische Ansprechen auf Tamoxifen einhergehen. Der verminderte Metabolismus kann mit einem verringerten klinischen Ansprechen einhergehen. Die Konsequenzen dieser Ergebnisse für die Behandlung von Personen mit einem schwachen CYP2D6-vermittelten Metabolismus ("poor metabolisers") sind noch nicht vollständig geklärt (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

CYP2D6 Genotyp

Vorhandene klinische Daten weisen darauf hin, dass bei Personen, die homozygote Anlagen für nicht-funktionelle CYP2D6 Allele aufweisen, Tamoxifen eine geringere Wirkung in der Behandlung von Brustkrebs haben kann.

Die vorhandenen Studien wurden hauptsächlich an post-menopausalen Frauen durchgeführt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach peroraler Applikation von Tamoxifen wird die maximale Serumkonzentration innerhalb von 4-7 Stunden erreicht.

Ein konstanter Blutspiegel (steady state ca. 300 ng/ml) wird nach 4 Wochen Therapiedauer mit einer Tagesdosis von 40 mg erreicht. Es scheint, dass keine Korrelation zwischen Plasmaspiegel und klinischem Ansprechen besteht.

Verteilung

Tamoxifen ist zu über 99% an Serumalbumin gebunden. Biotransformation Tamoxifen wird zum größten Teil über CYP3A4 in N-Desmethyl-Tamoxifen metabolisiert, das in weiterer Folge von CYP2D6 in einen anderen aktiven Metaboliten, 4-Hydroxy-N-desmethyltamoxifen (Endoxifen), umgewandelt wird.

Die Metabolisierung geschieht durch Hydroxylierung und Demethylierung unter Beteiligung des Cytochrom P450-Systems sowie durch Konjugation und ist extensiv. N-Desmethyltamoxifen wird hauptsächlich durch CYP3A4 und 4-Hydroxytamoxifen überwiegend durch CYP2D6 (in geringem Maß auch über CYP2C9 und CYP3A4) gebildet. N-Desmethyltamoxifen sowie Endoxifen besitzen die gleiche biologische Aktivität wie Tamoxifen.

Bei Patienten, die einen Mangel an CYP2D6 aufweisen, sind die Konzentrationen von Endoxifen um ungefähr 75% geringer als bei Patienten mit normaler Aktivität von CYP2D6. Die Verabreichung von starken CYP2D6-Inhibitoren reduziert die Spiegel von zirkulierendem Endoxifen in einem ähnlichen Ausmaß.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt primär über die Fäzes in Form von Metaboliten. Für Tamoxifen wurde eine terminale Eliminationshalbwertszeit von ca. 7 Tagen errechnet, für den Hauptmetaboliten N-Desmethyltamoxifen beträgt sie ca. 14 Tage.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von Tamoxifen bei Leber- und Niereninsuffizienz wurde nicht evaluiert. In einer klinischen Studie mit Mädchen im Alter zwischen 2 und 10 Jahren mit McCune Albright Syndrom (MAS), die 12 Monate lang 20 mg Tamoxifen einmal täglich erhielten, trat eine altersabhängige Korrelation bezüglich Clearance und Exposition (AUC) (mit Änderungen von bis zu 50%, Werte am höchsten bei den jüngsten Patienten) im Vergleich zu Erwachsenen auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden bei Ratten, Mäusen, Hunden und Krallenaffen bis zu einer Dauer von 15 Monaten durchgeführt. Verschiedene Tierarten zeigten histopathologische Veränderungen, hauptsächlich an den Fortpflanzungsorganen, die sich durch die pharmakologischen Eigenschaften von Tamoxifen erklären ließen und in der Regel reversibel waren.

Kanzerogenität

Es wurde bei Langzeitstudien mit Mäusen über das Auftreten von Gonadentumoren, mit Ratten über das Auftreten von Lebertumoren berichtet. Eine klinische Relevanz dieser Ergebnisse wurde jedoch nicht bestätigt.

Reproduktionstoxizität

In Studien mit Nagetieren wurde die Entwicklung der embryonalen Fortpflanzungsorgane durch Tamoxifen in ähnlicher Weise beeinflusst wie durch Östradiol, Ethinylöstradiol, Clomiphen und Diethylstilböstrol (DES).

Eine klinische Relevanz dieser Veränderungen ist nicht bekannt; einige davon, insbesondere die vaginalen Adenosen, sind jedoch vergleichbar mit jenen bei jungen Frauen, deren Mütter während der Schwangerschaft DES erhalten haben, und die mit einer Risikowahrscheinlichkeit von 1:1000 ein Clear-cell-Karzinom der Vagina oder der Zervix entwickeln.

Teratogenität

Studien zur Fortpflanzungs-Toxikologie bei Ratten, Kaninchen und Affen haben kein teratogenes Potenzial von Tamoxifen gezeigt.

Genotoxizität

Untersuchungen in unterschiedlichen in-vivo- und in-vitro-Systemen belegen, dass Tamoxifen nach hepatischer Aktivierung ein genotoxisches Potenzial besitzt.

Mutagenität

Tamoxifen hat in einer Reihe von in-vitro- und in-vivo-Mutagenitätstests kein mutagenes Potenzial gezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat 2H₂O

Polyvidon (Kollidon 25)

Carboxymethylstärke-Natrium (Primojel)

Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Mikrokristalline Cellulose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Primärpackmittel: dunkelgrüne PVC-Folie; Al-Folie

Sekundärpackmittel: Faltkartonschachtel

30 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-21936

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. April 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten