

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamoxifen Sandoz 20 mg – Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 20 mg Tamoxifen als Tamoxifendihydrogencitrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 144,4 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißer, runder, bikonvexer Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Palliative oder adjuvante Behandlung des Mammakarzinoms.

Tamoxifen Sandoz wird angewendet bei Frauen ab dem 18. Lebensjahr.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Initialdosis richtet sich nach dem Allgemeinzustand der Patientin. Die übliche Dosis 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 ist in der Regel eine Langzeittherapie und sollte 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- oder Niereninsuffizienz vor.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit am besten zu einer Mahlzeit einzunehmen.

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.

Während der Therapie ist wegen möglicher Endometriumläsionen bzw. -veränderungen eine gynäkologische Untersuchung in wenigstens 6-monatigen Intervallen angezeigt.

Aufgrund des durch die Einnahme von Tamoxifen erhöhten Risikos von Endometriumkarzinomen sollten die Ursachen für Vaginalblutungen in der postmenopausalen Phase sowie unregelmäßige Blutungen in der prämenopausalen Phase umgehend aufgeklärt werden.

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

Bei Patientinnen mit metastasierenden Tumoren sollte der Arzt über die Häufigkeit der Untersuchungen entscheiden.

Bei Brustkrebspatientinnen 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.

Aus klinischen Studien wurden außerdem Einzelfälle von Zweitmalignomen an anderen Organen als Endometrium und kontralateraler Brust nach einer Brustkrebsbehandlung mit Tamoxifen berichtet. Bisher konnte kein Kausalzusammenhang mit Tamoxifen hergestellt werden, sodass die klinische Bedeutung der Befunde ungeklärt ist.

Zu Beginn der Therapie mit Tamoxifen sollte eine augenärztliche Untersuchung erfolgen. Treten während der Behandlung mit Tamoxifen 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 den publizierten Einzelfällen von ausgeprägter Hypertriglyceridämie unter Tamoxifen-Behandlung lag meist eine Fettstoffwechselstörung vor. Eine Kontrolle der Triglyceride im Serum kann daher sinnvoll sein.

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 berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patientinnen auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Sollten Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Nebenwirkungen hindeuten, sollte Tamoxifen umgehend abgesetzt und es sollte gegebenenfalls eine alternative Therapie in Betracht gezogen werden. Wenn die Patientin während der Anwendung von Tamoxifen eine schwerwiegende Nebenwirkung wie SJS oder TEN entwickelt hat, darf die Behandlung mit Tamoxifen bei dieser Patientin zu keiner Zeit erneut initiiert werden.

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

Sonstige Bemerkungen

Bei fertilen Frauen muss vor Behandlungsbeginn eine Schwangerschaft ausgeschlossen und die Patientin über die Wichtigkeit einer Schwangerschaftsverhütung aufgeklärt werden. Während der Behandlung mit Tamoxifen und bis zu 3 Monate nach Absetzen des Präparates sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft durch den Einsatz nichthormoneller Verhütungsmethoden (die "Pille" ist nicht geeignet: siehe Abschnitt 4.5) verhindert werden.

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).

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

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

Kinder und Jugendliche

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 Abschnitt 4.5 und 5.2).

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galaktose Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel und/oder Glucose/Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

Die Anwendung von Tamoxifen kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Tamoxifen als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tamoxifen und Chemotherapie wurde ein erhöhtes Thromboembolie-Risiko beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei gemeinsamer Gabe von Tamoxifen 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 der Patientin, vor allem zu Behandlungsbeginn.

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

Der Hauptweg der Metabolisierung von Tamoxifen beim Menschen ist bekanntlich die Demethylierung, die durch CYP3A4 Enzyme katalysiert wird. Über die pharmakokinetische Wechselwirkung mit der CYP3A4 induzierenden Substanz Rifampicin, die eine Reduzierung der Serumspiegel von Tamoxifen zeigt, 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 (d.h. 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

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

Schwangerschaft

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).

Stillzeit

Tamoxifen bewirkt beim Menschen in einer Dosis von 20 mg b.i.d. eine Laktationshemmung. Die Milchproduktion setzt auch nach Absetzen der Therapie nicht wieder ein. Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass Tamoxifen und seine aktiven Metaboliten in die Muttermilch übergehen und dort über die Zeit akkumulieren. Tamoxifen Sandoz ist daher in der Stillzeit kontraindiziert. Ist eine Behandlung erforderlich, muss abgestellt werden.

Fertilität

Bei prämenopausalen Frauen ist die Möglichkeit einer Schwangerschaft vor Behandlungsbeginn auszuschließen (siehe Abschnitt 4.4). Während und bis zu drei Monate nach Beendigung der Behandlung soll eine sichere, nichthormonelle Kontrazeption gewährleistet sein (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 die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Da jedoch Sehstörungen sowie Müdigkeit und Benommenheit während einer Tamoxifen-Therapie beobachtet wurden, ist beim Lenken von Fahrzeugen oder der Bedienung von Maschinen Vorsicht geboten, solange solche Symptome bestehen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Körpersystemen und ihrer Häufigkeit gemäß folgender Einteilung geordnet:

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

Selten: Uterussarkom (meist maligner Müller-Mischtumor)

Bei Knochenmetastasen kann zu Beginn der Behandlung eine Hypercalcämie entstehen. Initial sind eine Verstärkung von Knochen- oder Tumorschmerzen und auch verstärkte Erytheme um Hautläsionen möglich, die manchmal als Indikator für ein Ansprechen der Behandlung gewertet werden können. Auch eine Vergrößerung bestehender oder das Auftreten neuer Hautläsionen sind möglich.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: (transiente) Anämie

Gelegentlich: Leukopenie, transiente Thrombozytopenie (Reduktion der Thrombozyten, selten tiefer als auf 80.000-90.000, wobei ein Zusammenhang mit der Therapie nicht gesichert ist. In diesen Fällen muss die Therapie nicht abgebrochen werden.)

Selten: Neutropenie, Agranulozytose

Sehr selten: Panzytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Hypersensibilitätsstörungen, einschließlich Angioödem

Endokrine Erkrankungen

Sehr häufig: Hitzewallungen

Gelegentlich: Hypercalcämie, besonders bei Patienten mit Knochenmetastasen am Beginn der Behandlung

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Flüssigkeitsretention mit Gewichtszunahme

Häufig: Erhöhung der Serumtriglyzeride, sehr selten sogar schwere Hypertriglyzeridämie, teilweise in Verbindung mit einer Pankreatitis

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Depressionen

Erkrankungen des Nervensystems

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

Augenerkrankungen

Häufig: Sehstörungen - nur teilweise reversibel - wie Katarakt, Veränderungen der Hornhaut und/oder Retinopathie (das Risiko eines Katarakts erhöht sich mit der Dauer der Tamoxifen-Therapie)

Selten: Korneaveränderungen, Optikusneuritis, Optikusneuropathie (bei einer kleinen Anzahl der Fälle kam es zu einer Blindheit)

Gefäßerkrankungen

Häufig: ischämische zerebrovaskuläre und thromboembolische Ereignisse (einschließlich tiefer Venenthrombose und Lungenembolie - erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse in Kombination mit cytotoxischen Arzneimitteln)

Gelegentlich: Schlaganfall

Nicht bekannt: Thrombophlebitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: interstitielle Pneumonitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Erbrechen, Diarrhoe, Verstopfung

Gelegentlich: Pankreatitis

Selten: Appetitlosigkeit, Beeinträchtigung des Geschmacksinns

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Veränderung der Leberenzymwerte, Fettleber

Gelegentlich: Leberzirrhose

Selten: Cholestase, Hepatitis, Ikterus, hepatische Nekrose, Leberversagen, hepatozelluläre Veränderungen, Agranulozytose mit Leberzellnekrose. Manche Fälle schwererer Leberfunktionsstörungen waren tödlich.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Hautausschlag

Häufig: Alopezie, Vergrößerung bestehender oder Auftreten neuer Hautläsionen,

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

Sehr selten: kutaner Lupus erythematodes

Nicht bekannt: Exazerbation eines hereditären Angioödems

Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Beinkrämpfe, Myalgie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

- Sehr häufig:* Fluor vaginalis, Vaginalblutungen (deren Ursache immer abgeklärt werden muss) oder Menstruationsstörungen. Bei prämenopausalen Frauen kommt es sehr häufig zu Zyklusveränderungen bis hin zum kompletten Ausbleiben der Periode.
- Häufig:* Pruritus vulvae, Zunahme an Gebärmutterfibromen, proliferative Endometriumsveränderungen (endometriale Neoplasien, Hyperplasien und Polypen, selten Endometriose)
- Gelegentlich:* Endometriumkrebs
- Selten:* Ovarialzysten, Endometriose, Vaginalpolypen, Gebärmuttersarkom (meist maligner Müller-Mischtumor)

Ein erhöhtes Auftreten von Veränderungen des Endometriums einschließlich Hyperplasien, Polypen und Karzinomen wurde in Zusammenhang mit der Anwendung von Tamoxifen festgestellt. Daher sollten unter Tamoxifenbehandlung die im Folgenden genannten Symptome umgehend und genau abgeklärt werden: anormale vaginale Blutungen, menstruale Unregelmäßigkeiten, vaginaler Ausfluss und Unterleibssymptome wie Schmerzen oder Druckgefühl.

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

Sehr selten: Porphyria cutanea tarda

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- Sehr häufig:* Hitzewallungen, die teilweise auf den anti-östrogenen Effekt von Tamoxifen zurückzuführen sind, Müdigkeit
- Selten:* Tumorflare (zu Behandlungsbeginn: Knochenschmerzen und Schmerzen im Bereich des betroffenen Gewebes als Reaktion auf die Tamoxifen-Therapie)

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Trisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome bei Überdosierung:

Über Überdosierung bei Menschen ist wenig bekannt. Bei Dosierungen von 160 mg/m² täglich und mehr traten EKG-Veränderungen (Verlängerung des QT-Intervalls) und bei Dosierungen von 300 mg/m² täglich Neurotoxizität (Zittern, Hyperreflexie, unsicherer Gang und Schwindel) auf.

Bei Überdosierung ist theoretisch mit einer Verstärkung der oben genannten anti-östrogenen Nebenwirkungen zu rechnen. Tierexperimentelle Untersuchungen mit extremer Überdosierung (100-200fache therapeutische Dosis) lassen den Schluss zu, dass auch östrogene Wirkungen möglich sind.

Therapeutische Maßnahmen bei Überdosierung:

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: Antiöstrogene, Tamoxifen

ATC-Code: L02BA01

Tamoxifen ist ein nichtsteroidaler, 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 bis 20% reduziert. Bei diesen Frauen wurde zusätzlich über einen positiven Effekt auf den Erhalt der Knochendichte berichtet. Das Endometrium postmenopausaler Patientinnen kann jedoch zu einer unerwünschten Teilungsaktivität angeregt werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 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, berichteten 62% (13 von 21 Patienten) über das Ausbleiben der Blutungen über einen Zeitraum von 6 Monaten und 33% (7 von 21 Patienten) 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 schwache 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 zu 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. Weiterhin entsteht 4-Hydroxy-N-desmethyltamoxifen (Endoxifen). 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 Zunahme der Clearance und eine Expositionszunahme (AUC)(mit Werten bis zu 50%, am höchsten bei den jüngsten Patienten) im Vergleich zu Erwachsenen auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Versuche 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 Adensen, sind jedoch vergleichbar denen 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 Potential 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 Potential gezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cellulose, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Carboxymethylstärke-Natrium, Macrogol 4000, Povidon, Titandioxid E 171.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 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

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen zu 10, 30 und 50 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-25266

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01.03.2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25.02.2010

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten