

Tamoxifen-ratiopharm® 20 mg Tabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamoxifen-ratiopharm® 20 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 20 mg Tamoxifen (als Tamoxifencitrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis cremefarbene, runde, gewölbte Tablette mit Bruchkerbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms
- Metastasierendes Mammakarzinom

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Im Allgemeinen liegt die Dosierung zwischen 20 und 40 mg Tamoxifen täglich. In der Regel ist eine Dosis von 20 mg Tamoxifen ausreichend wirksam.

Kinder und Jugendliche

Tamoxifen-ratiopharm® Tabletten darf bei Kindern nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Tamoxifen-ratiopharm® Tabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) zu den Mahlzeiten einzunehmen.

Die Behandlung mit *Tamoxifen-ratiopharm® Tabletten* 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.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Kinder dürfen nicht mit *Tamoxifen-ratiopharm® Tabletten* behandelt werden.
- Schwangerschaft
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei schweren Thrombozytopenien, Leukozytopenien oder Hyperkalzämien ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich und bei Verordnung eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung notwendig.

Während der Anwendung von Tamoxifen sollten das Blutbild, das Serumkalzium sowie die Leberfunktion regelmäßig kontrolliert werden. Eine Kontrolle der Triglyceride im Serum kann sinnvoll sein.

Tamoxifen-ratiopharm[®] 20 mg Tabletten

ratiopharm

Wegen des erhöhten Risikos für das Auftreten von Endometriumkarzinomen und Uterussarkomen (meist maligne Müller-Mischtumore) durch Tamoxifen sollten bei vaginalen Blutungen in der Postmenopause und irregulären Blutungen in der Prämenopause die Ursachen umgehend geklärt werden.

Nicht hysterektomierte Patientinnen sollten jährlich gynäkologisch im Hinblick auf Endometriumveränderungen untersucht werden. Bei Patientinnen mit Tumormetastasen sollte der Arzt über die Häufigkeit der Untersuchungen entscheiden.

Zu Beginn der Therapie mit Tamoxifen sollte eine augenärztliche Untersuchung erfolgen. Treten unter 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.

Aus klinischen Studien wurden Einzelfälle von Zweitmalignomen an anderen Organen als dem Endometrium und der kontralateralen Brust nach einer Behandlung mit Tamoxifen bekannt. Bisher konnte kein Kausalzusammenhang mit Tamoxifen hergestellt werden, so dass die klinische Bedeutung der Befunde ungeklärt ist.

Bei einer zeitversetzten mikrochirurgischen Rekonstruktion der Brust kann das Risiko von mikrovaskulären Lappenkomplikationen durch Tamoxifen-ratiopharm[®] Tabletten erhöht sein.

In der Literatur wurde gezeigt, dass langsame Metabolisierer („Poor-Metabolizer“) des Enzyms CYP2D6 (Cytochrom P450) einen niedrigeren Endoxifen-Plasmaspiegel aufweisen. Endoxifen ist einer der wichtigsten aktiven Metaboliten von Tamoxifen (siehe Abschnitt 5.2).

Eine gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die das Enzym CYP2D6 hemmen, kann zu einer reduzierten Konzentration des aktiven Metaboliten Endoxifen führen. Deshalb sollte die Gabe starker Inhibitoren des Enzyms CYP2D6 während einer Tamoxifen-Therapie möglichst vermieden werden (z. B. Paroxetin, Fluoxetin, Chinidin, Cinacalcet oder Bupropion).

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 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 umgehend abgesetzt und es sollte gegebenenfalls eine alternative Therapie in Betracht gezogen werden. Wenn der Patient während der Anwendung von Tamoxifen eine schwerwiegende Nebenwirkung wie SJS oder TEN entwickelt hat, darf die Behandlung mit Tamoxifen bei diesem Patienten zu keiner Zeit erneut initiiert werden.

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

Die Anwendung von Tamoxifen kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Kinder und Jugendliche

In einer nicht-kontrollierten Studie mit 28 Mädchen im Alter von 2-10 Jahren mit dem McCune-Albright-Syndrom wurden in einem Zeitraum von bis zu 12 Monaten 20 mg Tamoxifen täglich verabreicht. Dabei erhöhte sich das mittlere Uterusvolumen in den ersten 6 Monaten und war am Ende der einjährigen Studiendauer verdoppelt. Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit den pharmakodynamischen Eigenschaften von Tamoxifen, ein kausaler Zusammenhang wurde jedoch nicht hergestellt (siehe Abschnitt 5.1).

Sonstiger Bestandteil

Natrium

Tamoxifen-ratiopharm[®] Tabletten enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tamoxifen und dem Aromataseinhibitor Letrozol waren die Plasmakonzentrationen von Letrozol um 37 % vermindert. Die gleichzeitige Anwendung von Tamoxifen und Aromataseinhibitoren im Rahmen einer adjuvanten Therapie konnte keine verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Tamoxifen zeigen.

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

Tamoxifen-ratiopharm® 20 mg Tabletten

ratiopharm

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 Medikamente erfordert daher eine sorgfältige Überwachung des Gerinnungsstatus (vor allem bei Behandlungsbeginn).

Es gibt Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz thromboembolischer Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien, während der Behandlung mit Tamoxifen (siehe Abschnitt 4.8). Die Häufigkeit ist bei gleichzeitiger Chemotherapie erhöht.

Tamoxifen und seine Hauptmetaboliten sind potente Inhibitoren von Oxidasen des Cytochrom-P450-Systems. Der Effekt von Tamoxifen auf den Metabolismus und die Exkretion anderer zytotoxischer Arzneimittel, die wie u. a. Cyclophosphamid durch diese Enzyme aktiviert werden, ist nicht bekannt.

Der bekannte Hauptweg der Metabolisierung von Tamoxifen ist die Demethylierung, die durch CYP3A4-Enzyme katalysiert wird. In der Literatur wird beschrieben, dass pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Stoffen, die die CYP3A4-Enzyme induzieren (wie Rifampicin), eine Reduktion des Tamoxifenplasmaspiegels bewirken. Die klinische Relevanz dieser Interaktionen ist noch nicht geklärt.

In der Literatur wurde über eine pharmakokinetische Interaktion mit Inhibitoren des Enzyms CYP2D6 (Cytochrom P450) berichtet, welche zu einer Reduzierung des Plasmaspiegels um 65-75 % einer der aktiveren Formen von Tamoxifen führt (z. B. Endoxifen). Nach gleichzeitiger Verabreichung von Antidepressiva der Gruppe der SSRI (z. B. Paroxetin) wurde in Studien eine reduzierte Wirksamkeit von Tamoxifen gezeigt. Da eine Reduzierung der Wirksamkeit von Tamoxifen nicht ausgeschlossen werden kann, sollte die gleichzeitige Gabe von starken Inhibitoren des CYP2D6 (z. B. Paroxetin, Fluoxetin, Chinidin, Cinacalcet oder Bupropion) möglichst vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung von Tamoxifen in der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). *Tamoxifen-ratiopharm® Tabletten* ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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. Deshalb ist die Anwendung des Arzneimittels während der Stillzeit nicht empfohlen. Bei der Entscheidung darüber, ob entweder abgestillt oder *Tamoxifen-ratiopharm® Tabletten* abgesetzt wird, sollte die Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter Berücksichtigung finden.

Fertilität

Bei prämenopausalen Frauen kann *Tamoxifen-ratiopharm® Tabletten* eine Unterdrückung der Menstruation hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8). Für Ergebnisse aus präklinischen Studien siehe Abschnitt 5.3.

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Frauen in gebärfähigem Alter sollten angewiesen werden, dass sie während der Behandlung mit *Tamoxifen-ratiopharm® Tabletten* und neun Monate nach Behandlungsende nicht schwanger werden dürfen. Während und bis zu neun Monate nach Beendigung der Behandlung sollte eine sichere, nichthormonelle Kontrazeption gewährleistet sein (siehe auch Abschnitt 4.5). Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Behandlungsbeginn gründlich untersucht werden, um die Möglichkeit einer Schwangerschaft auszuschließen. Frauen müssen über das mögliche Risiko für den Fötus aufgeklärt werden, sollten sie während der Behandlung mit *Tamoxifen-ratiopharm® Tabletten* oder innerhalb von neun Monaten nach Beendigung der Behandlung schwanger werden.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass *Tamoxifen-ratiopharm® Tabletten* einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Es ist jedoch unter der Behandlung mit *Tamoxifen-ratiopharm® Tabletten* über Erschöpfung, Benommenheit und Beeinträchtigung des Sehvermögens berichtet worden.

Patienten, bei denen diese Symptome persistieren, sollten beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

Tamoxifen-ratiopharm[®] 20 mg Tabletten

ratiopharm

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die auftretenden Nebenwirkungen lassen sich entweder durch die pharmakologische Wirkweise des Arzneistoffs begründen (wie z. B. Hitzewallungen, vaginale Blutungen, Fluor vaginalis, Pruritus vulvae und Schmerzen im Bereich des erkrankten Gewebes) oder sind Nebenwirkungen allgemeiner Art, wie gastrointestinale Intoleranz, Kopfschmerzen, Benommenheit, Flüssigkeitsretention und Alopezie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Soweit nicht anders angegeben, wurden die nachfolgenden Häufigkeiten anhand der berichteten Nebenwirkungen im Rahmen einer großen Phase-III-Studie, die an 9366 postmenopausalen Frauen mit operablem Brustkrebs über 5 Jahre durchgeführt wurde, ermittelt. Sofern nicht anders angegeben, wurde die Häufigkeitsangabe innerhalb der vergleichenden Behandlungsgruppe nicht berücksichtigt, ebenso nicht die Tatsache, ob der Prüfer einen Zusammenhang mit der Studienmedikation in Erwägung gezogen hat.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems

Häufig: vorübergehende Anämie

Gelegentlich: Leukopenie, vorübergehende Thrombozytopenie (meist mit Werten von 80.000 bis 90.000/Mikroliter, gelegentlich auch darunter)

Selten: Agranulozytose¹, Neutropenie¹

Sehr selten: schwere Neutropenien, Panzytopenien³

Erkrankungen des Nervensystems

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

Erkrankungen der Augen

Häufig: nur z. T. reversible Sehstörungen durch Katarakte, Corneatrübungen (selten) und/oder Retinopathien (das Risiko für Katarakte steigt mit der Dauer der Tamoxifeneinnahme)

Selten: optische Neuropathie¹, Optikusneuritis (bei einer geringen Anzahl von Patienten kam es zur Erblindung)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Gelegentlich: interstitielle Pneumonitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Erbrechen, Diarrhoe, Verstopfung

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Hautausschlag (selten als Erythema multiforme¹, Stevens-Johnson-Syndrom¹ oder bullöser Pemphigoid¹)

Häufig: Alopezie, Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich in seltenen Fällen angioneurotisches Ödem

Selten: kutane Vaskulitis¹, toxische epidermale Nekrolyse

Sehr selten: kutaner Lupus erythematoses⁴

Nicht bekannt: Exazerbation eines hereditären Angioödems

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Myalgie

Tamoxifen-ratiopharm[®] 20 mg Tabletten

ratiopharm

Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich: Hyperkalzämie bei Patientinnen mit Knochenmetastasen, vor allem zu Beginn der Therapie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Flüssigkeitsretention

Häufig: Anstieg der Serumtriglyceride

Sehr selten: schwere Hypertriglyceridämien, gelegentlich mit einer Pankreatitis einhergehend

Gefäßkrankungen

Häufig: Ischämische zerebrovaskuläre Ereignisse, Wadenkrämpfe, thromboembolische Ereignisse, einschließlich tiefer Beinvenenthrombosen, mikrovaskulärer Thrombosen und Lungenembolien (die Häufigkeit von venösen Thromboembolien ist bei gleichzeitiger Chemotherapie erhöht)

Gelegentlich: Schlaganfall²

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Hitzewallungen, die zum Teil auf die antiöstrogene Wirkung des Tamoxifens zurückzuführen sind, Erschöpfung

Selten: zu Therapiebeginn Knochenschmerzen und Schmerzen im Bereich des erkrankten Gewebes als Zeichen des Ansprechens auf Tamoxifen¹

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Änderungen der Leberenzymwerte, Entwicklung einer Fettleber

Gelegentlich: Leberzirrhose

Selten: Cholestase¹, Hepatitis, Ikterus, Leberzellnekrose¹, Schädigung der Leberzellen¹, Leberversagen¹

Einige Fälle der schwerwiegenden Lebererkrankungen verliefen tödlich.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Fluor vaginalis, Zyklusveränderungen bis hin zur völligen Unterdrückung der Menstruation in der Prämenopause³, vaginale Blutungen

Häufig: Pruritus vulvae, Vergrößerung von Myomen des Uterus, proliferative Veränderungen am Endometrium (Endometriumneoplasie, Endometriumhyperplasie, Endometriumpolypen und seltene Fälle von Endometriose¹)

Gelegentlich: Endometriumkarzinome
Aktuellen Erkenntnissen zufolge steigt mit zunehmender Dauer einer Behandlung mit Tamoxifen das Risiko eines Endometriumkarzinoms auf das 2- bis 4fache gegenüber nicht mit Tamoxifen therapierten Frauen an.
Selten: Ovarialzysten¹, Uterussarkome (meist maligne Müller-Mischtumore), Vaginalpolypen

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

Sehr selten: Porphyria cutanea tarda⁴

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Sehr selten: „Radiation-Recall“-Phänomen⁴

¹ Diese Nebenwirkung trat nicht im Tamoxifen-Arm (n=3094) der ATAC-Studie auf. Von der Nebenwirkung wurde jedoch in anderen Studien oder von anderen Quellen berichtet. Die Häufigkeit wurde berechnet, in dem der obere Grenzwert des 95 % Konfidenzintervalls als Punktschätzwert herangezogen wurde (basierend auf 3/x, wobei x die Gesamtzahl, z. B. 3094 darstellt). Dies führt zu der Rechnung 3/3094, was der Häufigkeitskategorie „selten“ entspricht.

² Beruht auf Daten aus der NSABP P-1-Studie

³ Beruht nicht auf Daten der ATAC-Studie

⁴ Dieses Ereignis wurde in der ATAC-Studie oder in anderen großen klinischen Studien nicht beobachtet. Die Häufigkeit wurde berechnet, in dem der obere Grenzwert des 95 % Konfidenzintervalls als Punktschätzwert herangezogen wurde (basierend auf 3/x, wobei x die Gesamtzahl von 33.201 Patientinnen in den großen klinischen Studien darstellt). Dies führt zu der Rechnung 3/33.201, was der Häufigkeitskategorie „sehr selten“ entspricht.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

Tamoxifen-ratiopharm® 20 mg Tabletten

ratiopharm

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Über Überdosierung beim Menschen ist wenig bekannt. Bei Dosierungen von 160 mg/m² tgl. und darüber traten EKG-Veränderungen (Verlängerung der QT-Zeit) und bei 300 mg/m² tgl. Neurotoxizität (Tremor, Hyperreflexie, Gangunsicherheit und Schwindel) auf.

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

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung. Es ist deshalb eine symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel – Endokrine Therapie – Hormonantagonisten und verwandte Mittel - Antiöstrogene - Tamoxifen

ATC-Code: L02BA01

Tamoxifen hemmt kompetitiv die Bindung von Östrogenen an zytoplasmatische Hormonrezeptoren. Infolgedessen kommt es zu einer Abnahme der Zellteilung in östrogenabhängigen Geweben. Beim metastasierenden Mammakarzinom tritt in ca. 50-60 % der Fälle eine vollständige oder teilweise

Remission vor allem von Weichteil- und Knochenmetastasen ein, wenn das Vorhandensein von Östrogenrezeptoren im Tumorgewebe nachgewiesen wurde. Bei negativem Hormonrezeptorstatus, insbesondere der Metastasen werden nur in ca. 10 % objektive Remissionen beobachtet.

Bei Frauen mit östrogenrezeptor-positiven Tumoren oder Tumoren mit unbekanntem Rezeptorstatus, wurden bei adjuvanter Tamoxifen-Therapie signifikant weniger Rezidive und eine erhöhte 10-Jahres-Überlebensrate nachgewiesen, wobei mit einer 5-jährigen Behandlung ein erheblich größerer Effekt erzielt wurde als mit einer Behandlungsdauer von 1 oder 2 Jahren. Es zeichnet sich ab, dass dieser Nutzen unabhängig vom Alter und Menopausenstatus sowie von der Tamoxifen-Dosis und einer zusätzlichen Chemotherapie ist.

Klinische Erfahrungen zeigten, dass Tamoxifen bei postmenopausalen Frauen zu einer Reduktion des Gesamtcholesterins im Blut sowie der LDL im Bereich von 10-20 % führt. Darüber hinaus wurde bei postmenopausalen Frauen von einem Erhalt der Knochendichte berichtet.

Der Polymorphismus von CYP2D6 kann mit einem unterschiedlichen Ansprechen auf Tamoxifen assoziiert sein. Der „Poor-Metabolizer-Status“ kann dabei mit einem reduzierten Ansprechen einhergehen. Die Konsequenz daraus für die Behandlung von langsamen Metabolisierern von CYP2D6 ist derzeit noch nicht vollständig bekannt (siehe Abschnitt 4.5 und 5.1).

CYP2D6 Genotyp

Klinische Daten deuten darauf hin, dass bei Patienten mit Homozygotie der nicht-funktionalen CYP2D6-Allele eine reduzierte Wirksamkeit von Tamoxifen in der Behandlung des Brustkrebses bestehen kann. Die verfügbaren Studien wurden hauptsächlich an postmenopausalen Frauen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

In einer nicht-kontrollierten Studie an einer heterogenen Gruppe von 28 Mädchen im Alter von 2-10 Jahren mit dem McCune-Albright-Syndrom wurden in einem Zeitraum von bis zu 12 Monaten 20 mg Tamoxifen täglich verabreicht. Von den Patientinnen, die vor der Studie von vaginalen Blutungen berichteten, zeigten sich während der ersten 6 Monate bei 62 % (13 von 21) und während des Gesamtverlaufs der Studie bei 33 % (7 von 21) keine vaginalen Blutungen. Das mittlere Uterusvolumen erhöhte sich in den ersten 6 Monaten und war am Ende der einjährigen Studiendauer verdoppelt. Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit den pharmakodynamischen Eigenschaften von Tamoxifen, ein kausaler Zusammenhang wurde jedoch nicht hergestellt.

Langzeitdaten zur Sicherheit der Anwendung bei Kindern liegen nicht vor. Insbesondere der Einfluss auf Wachstum, Pubertät und allgemeine Entwicklung wurde nicht untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tamoxifen wird gut resorbiert. Die maximalen Serumspiegel werden 4 bis 7 Stunden nach oraler Aufnahme erreicht. Mit 98 % ist die Plasmaeiweißbindung hoch. Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt im Mittel 7 Tage.

Tamoxifen wird in beträchtlichem Ausmaß metabolisiert. Tamoxifen wird hauptsächlich über das Enzym CYP3A4 zu N-Desmethyl-Tamoxifen metabolisiert, welches weiter über das Enzym CYP2D6 zu dem aktiven Metaboliten 4-Hydroxy-N-Desmethyl-Tamoxifen (Endoxifen) verstoffwechselt wird. Bei Patienten mit fehlendem CYP2D6 zeigt sich eine um etwa 75 % niedrigere Konzentration an Endoxifen im Vergleich zu Patienten mit normaler CYP2D6-Aktivität.

Tamoxifen-ratiopharm® 20 mg Tabletten

ratiopharm

Die Gabe von starken CYP2D6-Inhibitoren reduziert die zirkulierenden Endoxifenspiegel in gleichem Umfang.

Der Hauptmetabolit im Serum, N-Desmethyltamoxifen, und weitere Metaboliten besitzen nahezu gleiche antiöstrogene Eigenschaften wie die Muttersubstanz.

Tamoxifen und seine Metaboliten akkumulieren in Leber, Lunge, Gehirn, Bauchspeicheldrüse, Haut und Knochen. Aufgrund eines ausgeprägten enterohepatischen Kreislaufes kumuliert Tamoxifen bei chronischer Therapie im Serum. Bei einer Dosierung von 20-40 mg/Tag wird frühestens nach 4 Wochen ein Steady state erreicht.

Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend mit dem Stuhl in Form von verschiedenen Metaboliten.

Kinder und Jugendliche

In einer nicht-kontrollierten Studie an 28 Mädchen im Alter von 2-10 Jahren mit dem McCune-Albright-Syndrom wurden in einem Zeitraum von 12 Monaten 20 mg Tamoxifen täglich verabreicht. Es wurde eine altersabhängige Abnahme der Clearance beobachtet und ein Anstieg der Exposition (AUC) mit Werten, die bei den jüngsten Patientinnen um bis zu 50 % höher lagen als bei den Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Versuche zur chronischen Toxizität wurden bei Ratten und Mäusen bis zu einer Dauer von 15 Monaten durchgeführt. Diese Tierspezies zeigten histopathologische Veränderungen an den Fortpflanzungsorganen, die sich durch die pharmakologischen Eigenschaften von Tamoxifen erklären ließen und in der Regel reversibel waren. Außerdem wurde das Auftreten von Katarakten beobachtet.

Untersuchungen in unterschiedlichen *In-vivo*- und *In-vitro*-Systemen belegen, dass Tamoxifen nach hepatischer Aktivierung ein genotoxisches Potential besitzt. In Langzeitstudien wurden Lebertumoren bei Ratten und Gonadentumoren bei Mäusen beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unklar.

Aus tierexperimentellen Daten und aus klinischen Berichten liegen Hinweise auf ein erhöhtes Risiko der Ausbildung von Tumoren des Endometriums vor.

Basierend auf der antiöstrogenen Wirkung der Substanz inhibiert Tamoxifen wie erwartet die Ovulation und den Reproduktionszyklus bei weiblichen Ratten. Nach Beendigung der Anwendung von Tamoxifen wurde die Fertilität innerhalb von Wochen wiedererlangt. Bei Ratten-Jungtieren, deren Mütter zuvor mit Tamoxifen behandelt wurden, gab es keine Auswirkungen auf die Entwicklung oder die Reproduktionsfunktion.

Tamoxifen verhindert in niedrigen Konzentrationen die Implantation und führt in Dosierungen oberhalb von 2 mg/kg/Tag zu Aborten. Embryotoxizitätsstudien an mehreren Tierspezies haben keine Hinweise auf teratogene Effekte ergeben, embryonale Wirkungen traten bei Kaninchen ab einer Dosis von 0,5 mg/kg/Tag auf.

Die intrauterine Exposition von Mäusen während der Fetalentwicklung sowie die Behandlung neugeborener Ratten und Mäuse mit Tamoxifen hat Schädigungen der weiblichen Reproduktionsorgane zur Folge, die im Erwachsenenalter nachweisbar sind.

Auch erwachsene weibliche Tiere zeigten nach Langzeitbehandlung regressive Veränderungen der Reproduktionsorgane bei Dosierungen oberhalb von 0,05 mg/kg/Tag. Bei männlichen Ratten sind nach Kurz- und Langzeitbehandlung eine durch die Hemmung der Gonadotropinsekretion in der Hypophyse ausgelöste Reduktion des Hodengewichts und der Spermiogenese beschrieben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Povidon K 25, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Mikrokristalline Cellulose.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Tamoxifen-ratiopharm[®] 20 mg Tabletten

ratiopharm

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

Packung mit 30 Tabletten

Packung mit 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

6252.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Mai 1985

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. November 1995

10. STAND DER INFORMATION

April 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Tamoxifen-ratiopharm® 20 mg Tabletten

ratiopharm

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Für *Tamoxifen-ratiopharm® 20 mg Tabletten* wurde im Jahr 1991 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 36 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Tamoxifen nach Einmalgabe von 1 Tablette *Tamoxifen-ratiopharm® 20 mg Tabletten* bzw. Referenzpräparat:

	<i>Tamoxifen-ratiopharm® 20 mg Tabletten</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
$C_{\max}$ [ng/ml]	30,7 ± 6,3	31,0 ± 8,8
$t_{\max}$ [h]	5,31 ± 1,30	5,28 ± 0,83
$AUC_{0-\infty}$ [h x ng/ml]	2240 ± 560	2250 ± 570

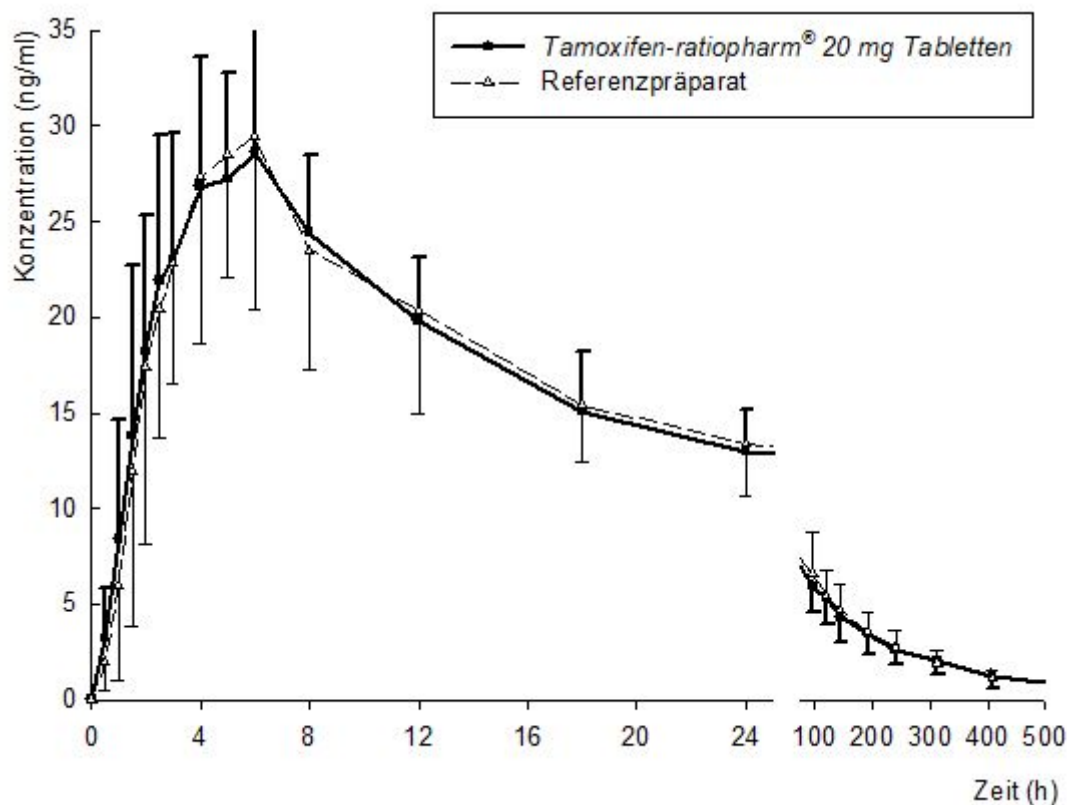
$C_{\max}$ maximale Plasmakonzentration

$t_{\max}$ Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung



Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Tamoxifen nach Einmalgabe von 1 Tablette *Tamoxifen-ratiopharm® 20 mg Tabletten* bzw. Referenzpräparat über 21 Tage.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Tamoxifen-ratiopharm® 20 mg Tabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 99,6 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, $C_{\max}$ und $t_{\max}$ dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.