Tamoxifen „ratiopharm“ 20 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 20 mg Tamoxifen (als Tamoxifendihydrogencitrat).
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.
Weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe und Prägung „TN 20“.
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Palliative oder adjuvante Behandlung des Mammakarzinoms.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Initialdosis richtet sich nach dem Allgemeinzustand der Patientin. Der übliche Dosisbereich liegt bei 20-40 mg/Tag. Eine Erhaltungsdosis von 20 mg/Tag erweist sich in den meisten Fällen als empfehlenswert. Die erforderliche Dosis kann als Einzeldosis oder in geteilten Dosen 2-mal täglich verabreicht werden.

Art der Anwendung

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

Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Tamoxifen „ratiopharm“ 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.

Leberinsuffizienz/Niereninsuffizienz

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

Ältere Patientinnen

Es gelten die Dosierungsangaben für Erwachsene. Aufgrund einer möglichen altersbedingten Nierenfunktionseinschränkung ist jedoch Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Die Anwendung von Tamoxifen „ratiopharm“ bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe nicht erwiesen sind (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

– Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
– schwere Thrombozytopenie, Leukopenie oder Hyperkalziämie
– Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht und Überwachung sind geboten bei:

– Leber- und Nierenerkrankungen,
– Diabetes mellitus,
– thromboembolischem Geschehen in der Anamnese,
– Erkrankungen des Auges.

Vor Beginn der Behandlung muss eine umfassende gynäkologische Untersuchung (Ausschluss einer Schwangerschaft) sowie eine internistische 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.
Bei fertilen Frauen muss eine entsprechende Aufklärung dahingehend erfolgen, dass eine Schwangerschaftsverhütung unbedingt notwendig ist; diese sollte mindestens 3 Monate über die Beendigung der Tamoxifen-Behandlung hinaus weitergeführt werden. Ein hormonelles Kontrazeptivum bzw. die "Pille" ist dazu nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.5).
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 Tamoxifen-Behandlung berichtet. Bisher konnte kein Kausalzusammenhang mit Tamoxifen hergestellt werden, sodass die klinische Bedeutung der Befunde ungeklärt ist.

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 Abschnitt 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.
Zu Beginn der Therapie mit Tamoxifen „ratiopharm“ sollte eine augenärztliche Untersuchung erfolgen. Treten unter der Behandlung mit Tamoxifen „ratiopharm“ Veränderungen der Sehkraft auf, so ist eine augenärztliche Untersuchung dringend vorzunehmen, da sich manche im Frühstadium erkannten Veränderungen nach dem Absetzen der Therapie zurückbilden.
Bei den publizierten Einzelfällen von ausgeprägter Hypertriglyceridämie unter Tamoxifen-Behandlung lag meist eine Fettstoffwechselstörung zugrunde. Eine Kontrolle der Triglyceride im Serum kann sinnvoll sein.

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.
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 Abschnitt 4.4 und 5.2).
Bei gleichzeitiger Anwendung von Tamoxifen „ratiopharm“ und Chemotherapie ist das Risiko für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse, einschließlich tiefer Beinvenenthrombosen und Lungenembolien, erhöht.
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 Antikoagulantien 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.
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.
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.
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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung von Tamoxifen in der Schwangerschaft und in der Stillzeit vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).
Tamoxifen „ratiopharm“ darf nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3). Vor Beginn der Behandlung muss daher eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Während und bis zu drei Monate nach Beendigung der Behandlung sollte eine sichere, nichthormonelle Kontrazeption ge-

währleistet sein (siehe auch Abschnitt 4.4 und 4.5).
Es ist nicht bekannt, ob die Substanz in die Muttermilch übergeht. 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.

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

Es ist unwahrscheinlich, kann aber aufgrund der möglichen Nebenwirkungen, wie Sehstörungen, Schwindelgefühl oder Benommenheit nicht völlig ausgeschlossen werden, dass Tamoxifen „ratiopharm“ die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit der Patientinnen, eine Maschine zu bedienen, beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Tamoxifen wird im Allgemeinen, nach bisherigen klinischen Erfahrungen, gut vertragen, der Großteil der möglichen Nebenwirkungen erfordert meist keine Therapieänderung oder Unterbrechung.
Ein Teil der Nebenwirkungen kann auf die pharmakologische Wirkung von Tamoxifen zurückgeführt werden z.B. Hitzewallungen, Vaginalblutungen (deren Ursache immer abgeklärt werden muss), Fluor vaginalis, Pruritus vulvae sowie ein “Flare up” Phänomen des Tumors.
Die folgende Einteilung wurde für die Häufigkeitsbeschreibungen der Nebenwirkungen verwendet:
Sehr häufig: ≥1/10,
Häufig: ≥1/100 und <1/10,
Gelegentlich: ≥1/1 000 und <1/100,
Selten: ≥1/10 000 und <1/1 000,
Sehr selten: <1/10 000,
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen
Sehr selten: Porphyria cutanea tarda.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Häufig: vorübergehende Anämie.
Gelegentlich: Leukozytopenie, Neutropenie und vorübergehende Thrombozytopenie meist mit Werten von 80.000 - 90.000/µl, gelegentlich auch darunter.
Selten: Agranulozytose.
Sehr selten: schwere Neutropenien und Panzytopenien.

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Schwindelgefühl, Benommenheit, Kopfschmerzen.
Selten: Beeinträchtigung des Geschmackssinnes.

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: optische Neuropathie, Optikusneuritis.
Sehr selten: Erblindung.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Sehr selten: interstitielle Pneumonitis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Übelkeit.
Häufig: Erbrechen, Diarrhoe, Verstopfung.
Gelegentlich: Pankreatitis.Selten: Appetitlosigkeit.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Sehr häufig: Hautausschlag.
Häufig: Vergrößerung bestehender oder Auftreten neuer Hautläsionen.
Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich eines angioneurotischen Ödems.
Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom oder bullöser Pemphigus, kutaner Lupus erythematodes.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Myalgie.
Gelegentlich: Knochenschmerzen und Schmerzen im Bereich des erkrankten Gewebes zu Behandlungsbeginn.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Flüssigkeitsretention, Anstieg der Serum-Triglyceride.
Gelegentlich: Hyperkalzämie bei Patientinnen mit Knochenmetastasen, vor allem zu Beginn der Therapie.
Sehr selten: schwere Hypertriglyceridämien, z. T. mit einer Pankreatitis einhergehend.

Gutartige, bösartig und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Gelegentlich: Ovarialzysten, Fibromyome des Uterus, Endometriose und andere endometriale Veränderungen wie Hyperplasien und Polypen.

Selten: Endometriumkarzinome und Uterussarkome (meist maligne Müller-Mischtumore).

Gefäßerkrankungen

Häufig: Ischämische zerebrovaskuläre und thromboembolische Ereignisse (einschließlich tiefer Beinvenenthrombosen und Lungenembolie, siehe auch Abschnitt 4.5).
Wird Tamoxifen „ratiopharm“ gemeinsam mit zytotoxischen Substanzen gegeben, besteht ein erhöhtes Risiko von Thromboembolien.

Häufigkeit nicht bekannt: Thrombophlebitis.

Allgemeine Erkrankungen

Sehr häufig: Hitzewallungen.

Häufig: „Flare up“ Phänomen des Tumors.

Gelegentlich: Flüssigkeitsretention mit Gewichtszunahme.

Selten: Beinkrämpfe, Alopezie oder verstärkter Haarwuchs.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Änderungen der Leberenzymwerte, Leberzirrhose.

Selten: Entwicklung einer Fettleber, Cholestase, Hepatitis und Ikterus, Leberversagen, hepatozelluläre Veränderungen.

Häufigkeit nicht bekannt: Agranulozytose mit Leberzellnekrose.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Fluor vaginalis, Zyklusveränderungen bis hin zur völligen Unterdrückung der Menstruation bei Patientinnen in der Prämenopause.

Häufig: Pruritus vulvae, vaginale Blutungen.

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Depressionen.

Viele dieser Nebenwirkungen sind vorübergehender Art und können oft durch eine Dosisverringerung (innerhalb der empfohlenen Dosierung) behoben werden, ohne die Kontrolle über den Krankheitsverlauf zu verlieren.

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

Über Überdosierung beim Menschen ist wenig bekannt. Bei Dosierungen von 160 mg/m^2/Tag und darüber traten EKG-Veränderungen (Verlängerung der QT-Zeit) und bei 300 mg/m^2/Tag Neurotoxizität (Tremor, Hyperreflexie, Gangunsicherheit und Schwindel) auf.
Bei Überdosierung ist theoretisch mit einer Verstärkung der antiöstrogenen Nebenwirkungen zu rechnen.
Tierexperimentelle Untersuchungen mit extremer Überdosierung (100 – 200fache therapeutische Dosis) lassen den Schluss zu, dass auch östrogene Wirkungen möglich sind.
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
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).
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 täg-

lich 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 wurden nicht untersucht.
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

Absorption

Nach peroraler Applikation von Tamoxifen wird die maximale Serumkonzentrationen innerhalb von 4 – 7 Stunden erreicht.
Ein konstanter Blutspiegel (steady state ca. 300 ng/ml) wird nach 4 Wochen Therapiedauer mit einer Tagesdosis und 40 mg erreicht. Es scheint, dass keine Korrelation zwischen Plasmaspiegel und klinischem Ansprechen besteht.

Distribution

Mindestens 99% des Tamoxifens werden an Proteine (Serum-Albumine) gebunden.

Metabolismus

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.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt primär über die Fäzes in Form verschiedener 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.
Tamoxifen wird zum größten Teil über CYP3A4 in N-Desmethyl-Tamoxifen metabolisiert, das in weiterer Folge von CYP2D6 in einen anderen aktiven Metaboliten, Endoxifen, umgewandelt wird. 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Versuche zur chronischen Toxizität wurden an Ratten, Mäusen, mit einer Dauer von bis zu 15 Monaten durchgeführt. Beide Spezies zeigten histopathologische Veränderungen, hauptsächlich an den Fortpflanzungsorganen, die sich durch die pharmakologischen Eigenschaften von Tamoxifen erklären ließen und in der Regel reversibel waren. Bei nicht geschlechtsreifen weiblichen Ratten führte Tamoxifen zu einer östrogenen Stimulation des Uterusgewebes mit einer anschließenden Atrophie von Uterus und Ovarien sowie abszessartigen Veränderungen der Eileiter.
An weiteren Veränderungen wurden vor allem in der Höchstdosisgruppe (9,6 mg/kg/KG) bei Ratten Leuko- und Thrombozytopenie, noduläre Hyperplasie der Leber, Kalziumablagerungen in der Niere und zum Teil lipidoseartige Organveränderungen festgestellt.

Kanzerogenität

In Langzeitstudien wurden Lebertumore und Katarakte bei Ratten und Gonadentumore bei Mäusen beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unklar.

Genotoxizität

Untersuchungen in unterschiedlichen In-vitro (z.B. anhand von DNA-Adduktbildung in der Leber von Ratten) und In-vivo-Systemen belegen, dass Tamoxifen ein genotoxisches Potential besitzt.

Mutagenität

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

Reproduktionstoxizität

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, embryoletale 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 haben Schädigungen der weiblichen Reproduktionsorgane zur Folge, die im Erwachsenenalter nachweisbar sind.

Auch erwachsene weibliche Tiere zeigen 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 $2H_2O$
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

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Albert-Schweitzer Gasse 3
A-1140 Wien
e-mail: info@ratiopharm.at

8. Zulassungsnummer

1–21936

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

21. April 1997 / 17. Jänner 2002

10. Stand der Information

November 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.