

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Tamoxifen 10 mg HEXAL[®], Filmtabletten
Tamoxifen 20 mg HEXAL[®], Filmtabletten
Tamoxifen 30 mg HEXAL[®], Filmtabletten
Tamoxifen 40 mg HEXAL[®], Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tamoxifen 10 mg HEXAL

1 Filmtablette enthält 15,2 mg Tamoxifencitrat (entsprechend 10 mg Tamoxifen).

Tamoxifen 20 mg HEXAL

1 Filmtablette enthält 30,4 mg Tamoxifencitrat (entsprechend 20 mg Tamoxifen).

Tamoxifen 30 mg HEXAL

1 Filmtablette enthält 45,6 mg Tamoxifencitrat (entsprechend 30 mg Tamoxifen).

Tamoxifen 40 mg HEXAL

1 Filmtablette enthält 60,8 mg Tamoxifencitrat (entsprechend 40 mg Tamoxifen).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat und Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Tamoxifen 10 mg HEXAL

Weiß, rund, nach außen gewölbt.

Tamoxifen 20 mg HEXAL

Weiß, rund, nach außen gewölbt, mit Kerbe auf einer Seite. Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

Tamoxifen 30 mg HEXAL

Weiß, rund, nach außen gewölbt.

Tamoxifen 40 mg HEXAL

Weiß, rund, nach außen gewölbt, mit Kerbe auf einer Seite. Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

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 ist kontraindiziert bei Kindern (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Tamoxifen HEXAL Filmtabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) zu den Mahlzeiten einzunehmen.

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.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Kinder und Jugendliche dürfen nicht mit Tamoxifen 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 einschließlich Thrombozyten, das Serumkalzium sowie die Leberfunktion regelmäßig kontrolliert werden. Eine Kontrolle der Triglyceride im Serum kann sinnvoll sein.

Wegen des erhöhten Risikos für das Auftreten von Endometriumkarzinomen und Uterussarkomen (meist maligne Müller-Mischtumoren) durch Tamoxifen sollten bei vaginalen Blutungen in der Postmenopause und irregulären Blutungen in der Prämenopause die Ursachen umgehend geklärt werden. Der zugrundeliegende Mechanismus hierfür ist nicht bekannt, er könnte aber mit dem Östrogen-ähnlichen Effekt von Tamoxifen zusammenhängen.

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.

Bei prämenopausalen Frauen, die Tamoxifen zur Behandlung des Mammakarzinoms erhalten, kann Tamoxifen eine Unterdrückung der Menstruation hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8).

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

Treten unter der Behandlung mit Tamoxifen Veränderungen der Sehkraft (Katarakte und Retinopathie) 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 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 Anwendung 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).

Die Anwendung von Tamoxifen HEXAL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung des Arzneimittels Tamoxifen HEXAL zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Tamoxifen HEXAL nicht einnehmen.

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).

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.

Bei gemeinsamer Gabe von Tamoxifen und Antikoagulanzen vom Cumarintyp 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 Tamoxifen-Plasmaspiegels 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 Anwendung 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 Abschnitte 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). Es gibt eine kleine Anzahl von Berichten über Spontanaborte, Geburtsdefekte und fötale Todesfälle bei Frauen, die Tamoxifen eingenommen haben, wobei jedoch ein kausaler Zusammenhang nicht eindeutig festgestellt wurde. Tamoxifen ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Möglichkeit einer Schwangerschaft sollte daher vor Behandlungsbeginn ausgeschlossen werden.

Frauen sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Tamoxifen nicht schwanger zu werden und über die potenziellen Risiken für den Fötus im Falle einer Schwangerschaft, während oder bis zu 2 Monate nach der Behandlung mit Tamoxifen, informiert werden. Während und bis zu zwei Monate nach Beendigung der Behandlung sollte eine sichere, nichthormonelle Kontrazeption gewährleistet sein (siehe auch Abschnitt 4.5).

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. Darüber hinaus ist nicht bekannt, ob Tamoxifen in die Muttermilch übergeht. Tamoxifen ist daher in der Stillzeit kontraindiziert. Ist eine Behandlung erforderlich, muss abgestillt werden.

Fertilität

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

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

Es ist unwahrscheinlich, dass Tamoxifen einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Es ist jedoch unter der Behandlung mit Tamoxifen 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.

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 9.366 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 | ($\geq 1/10$) |
| Häufig | ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) |
| Gelegentlich | ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) |
| Selten | ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) |
| Sehr selten | ($< 1/10.000$) |
| Nicht bekannt | (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |

Erkrankungen des Blutes und des 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, Kopfschmerzen, Sensibilitätsstörungen (einschließlich Parästhesie und Dysgeusie)

Augenerkrankungen

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

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: interstitielle Pneumonitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Erbrechen, Diarrhö, 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

Sehr selten: kutaner Lupus erythematoses⁴

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Myalgie

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

Gefäßerkrankungen

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 2-4fache gegenüber nicht mit Tamoxifen therapierten Frauen an.

Selten: Ovarialzysten¹, Uterussarkome (meist maligne Müller-Mischtumoren)¹, Vaginalpolypen¹

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

Sehr selten: Porphyria cutanea tarda⁴

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Sehr selten: „radiation Recall“-Phänomen

¹ Diese Nebenwirkung trat nicht im Tamoxifen-Arm (n=3.904) 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. $3/3.094$ darstellt). Dies führt zu der Rechnung $3/3.094$, 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.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Über Überdosierung beim Menschen ist wenig bekannt. Bei Dosierungen von 160 mg/m^2 täglich und darüber traten EKG-Veränderungen (Verlängerung der QT-Zeit) und bei 300 mg/m^2 täglich 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.

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: Hormonantagonisten und verwandte Mittel -
Antiestrogene
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 östrogenrezeptorpositiven Tumoren oder Tumoren mit unbekanntem Rezeptorstatus, wurden durch adjuvante 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 Tamoxifendosis 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 Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

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 Abschnitte 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 4-7 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.

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 Tierart zeigte 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 Potenzial besitzt.

In Langzeitstudien wurden Lebertumore bei Ratten und Gonadentumore 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 Tierarten 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 Spermienogenese beschrieben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
- mikrokristalline Cellulose
- Lactose-Monohydrat
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- Povidon K 25

Filmüberzug

- Lactose
- Hypromellose
- Macrogol 4.000
- Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blister

Tamoxifen 10 mg HEXAL

Packungen mit 30 und 100 Filmtabletten

Tamoxifen 20 mg HEXAL

Packungen mit 30, 98 und 100 Filmtabletten

Tamoxifen 30 mg HEXAL

Packungen mit 30 und 100 Filmtabletten

Tamoxifen 40 mg HEXAL

Packungen mit 30 und 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Telefon: 08024/908-0

Telefax: 08024/908-1290

E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Tamoxifen 10 mg HEXAL
6255.00.00

Tamoxifen 20 mg HEXAL
6255.01.00

Tamoxifen 30 mg HEXAL
14440.01.00

Tamoxifen 40 mg HEXAL
6255.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Tamoxifen 10 mg/- 20 mg/- 40 mg HEXAL

Datum der Erteilung der Zulassungen: 22. Mai 1985

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 14. November 2006

Tamoxifen 30 mg HEXAL

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. November 1989

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. Januar 2006

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig