

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**Tamoxifen-ratiopharm® 20 mg Tabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 20 mg Tamoxifen (als Tamoxifencitrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Tamoxifen-ratiopharm® 20 mg Tabletten
Cremefarbene bis weiße, runde, gewölbte Tabletten mit Bruchkerbe

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms
- Metastasierendes Mammakarzinom

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

In der Regel ist die Dosis von 20 mg Tamoxifen ausreichend wirksam.

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.

Tamoxifen-ratiopharm® Tabletten ist kontraindiziert bei Kindern (siehe Abschnitt 4.3)

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Tamoxifencitrat bzw. Tamoxifen oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- Kinder und Jugendliche dürfen nicht mit **Tamoxifen-ratiopharm® Tabletten** behandelt werden
- Schwangerschaft
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen 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.

Wegen des erhöhten Risikos für das Auftreten von Endometriummalignomen (einschließlich malignen Müller-Mischtumoren)

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.

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, Cinalcet oder Bupropion) (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Die Anwendung von Tamoxifen kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Tamoxifen als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

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 wäh-

rend 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 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. 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 unter anderem Cyclophosphamid durch diese Enzyme aktiviert werden, ist nicht bekannt.

Der prinzipiell bekannte Weg 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 von CYP2D6 (z.B. Paroxetin, Fluoxetin, Chinidin, Cinalcet oder Bupropion) möglichst vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung von Tamoxifen in der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). **Tamoxifen-ratiopharm® Tabletten** ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Möglichkeit einer Schwangerschaft sollte daher vor Behandlungsbeginn ausgeschlossen werden. Während und bis zu 2 Monate nach Beendigung der Behandlung sollte eine sichere, nicht hormonelle Kontrazeption gewährleistet sein (siehe auch Abschnitt 4.5).

Tamoxifen bewirkt beim Menschen in einer Dosis von 20 mg 2-mal täglich 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-ratiopharm® Tabletten** ist daher in der Stillzeit kontraindiziert.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es ist beim Steuern eines Fahrzeugs und beim Bedienen von Maschinen zu beachten, dass Tamoxifen Sehstörungen und Benommenheit hervorrufen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

sehr häufig:	≥ 1/10
häufig:	≥ 1/100 bis < 1/10
gelegentlich:	≥ 1/1.000 bis < 1/100
selten:	≥ 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: Neutropenie, Leukopenie, vorübergehende Thrombozytopenie (meist mit Werten von 80.000–90.000/μl, gelegentlich auch darunter)
Sehr selten: schwere Neutropenien, Panzytopenien
Nicht bekannt: Agranulozytose

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

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Benommenheit, Kopfschmerzen

Augenerkrankungen

Häufig: nur z.T. reversible Sehstörungen durch Katarakte, Corneatrübungen und/oder Retinopathien. Das Risiko für Katarakte steigt mit der Dauer der Tamoxifen-Einnahme.
Selten: optische Neuropathie, Optikusneuritis. In einer geringen Anzahl von Fällen kam es zur Erblindung

Gefäßberkrankungen

Häufig: Ischämische zerebrovaskuläre Ereignisse, Wadenkrämpfe, thromboembolische Ereignisse, einschließlich tiefer Beinvenenthrombosen und Lungenembolien. Die Häufigkeit von venösen Thromboembolien ist bei gleichzeitiger Chemotherapie erhöht.
Gelegentlich: Schlaganfall

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: interstitielle Pneumonitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit
Gelegentlich: Erbrechen

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Änderungen der Leberenzymwerte
Selten: Entwicklung einer Fettleber, Cholestase, Hepatitis, Ikterus
Nicht bekannt: Agranulozytose mit Leberzellnekrose

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag (sehr selten als *Erythema multiforme*, Stevens-Johnson-Syndrom oder bullöser Pemphigus), Alopezie
Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich angioneurotischen Ödems
Nicht bekannt: kutane Vasculitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Nicht bekannt: Knochenschmerzen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: *Fluor vaginalis*, Zyklusveränderungen bis hin zur völligen Unterdrückung der Menstruation in der Prämenopause
Häufig: *Pruritus vulvae*, vaginale Blutungen, Vergrößerung von Myomen des Uterus, proliferative Veränderungen am Endometrium (Endometriumneoplasie, Endometriumhyperplasie, Endometriose, Endometriumpolypen)
Gelegentlich: Endometriumkarzinome. Aktuelle Erkenntnisse zufolge steigt mit zunehmender Dauer einer Behandlung mit Tamoxifen das Risiko eines Endometriumkarzinoms auf das 2–4-fache gegenüber nicht mit Tamoxifen therapierten Frauen an.
Selten: Ovarialzysten, Uterussarkome

Allgemeine Erkrankungen

Sehr häufig: Hitzewallungen, die zum Teil auf die antiöstrogene Wirkung des Tamoxifens zurückzuführen sind.
Häufig: zu Therapiebeginn Knochenschmerzen und Schmerzen im Bereich des erkrankten Gewebes als Zeichen des Ansprechens auf Tamoxifen

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

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
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.

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 herge-

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

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 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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Tamoxifen wird in beträchtlichem Ausmaß metabolisiert. Der Hauptmetabolit im Serum, N-Desmethyltamoxifen, und weitere Metaboliten besitzen nahezu gleiche anti-östrogene Eigenschaften wie die Muttersubstanz. 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.

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.

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. Die Tierespezies 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.

Tamoxifen verhindert in niedrigen Konzentrationen die Implantation und führt in Dosierungen oberhalb von 2 mg/kg/Tag zu Aborten. Embryotoxizitätsstudien an mehreren Tierespezies 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 haben 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 K25, 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

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

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 ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Mai 1985

Datum der Verlängerung der Zulassung:
14. November 1995

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Tamoxifen-ratiopharm® 20 mg Tabletten

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:

	Tamoxifen-ratiopharm® 20 mg Tabletten (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 × 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
 Siehe Abbildung

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.

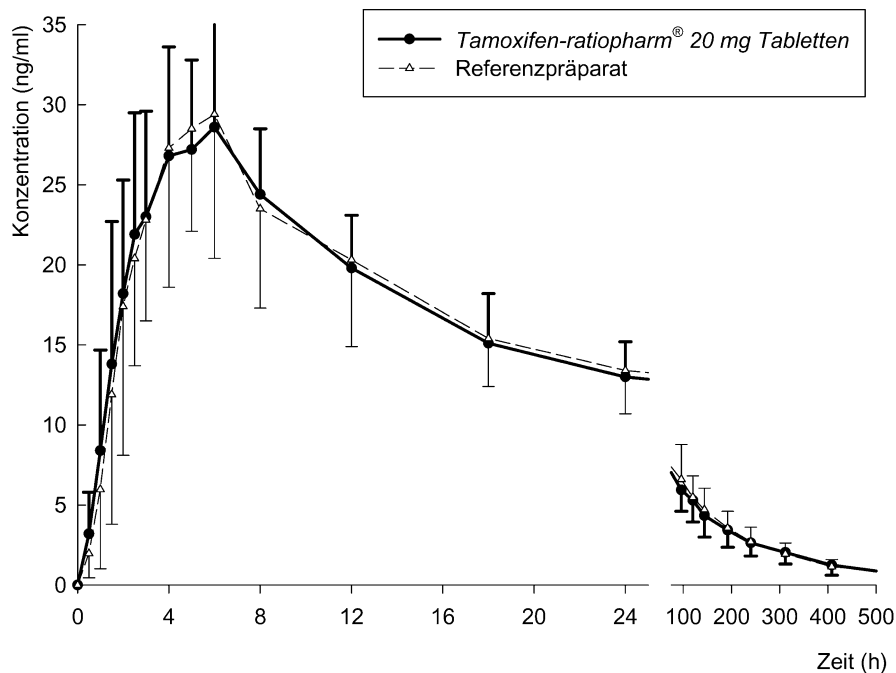


Abbildung: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Tamoxifen nach Einmalgabe von 1 Tablette **Tamoxifen-ratiopharm® 20 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat über 21 Tage.