



BfArM

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM • Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 • D-53175 Bonn

Pharmazeutische Unternehmer

(s. Verteiler)

Postanschrift:

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

<http://www.bfarm.de>

Telefon: (0228) 207-30

(0228) 99307-0

Telefax: (0228) 207-5207

(0228) 99307-5207

E-Mail: poststelle@bfarm.de

Nachrichtl.:

Stufenplanbeteiligte

Ihre Zeichen und Nachricht vom

Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben

(0228) 99307-

Bonn,

75.02-3822-V-13483-397064/12

5648

14.11.2012

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

Tamoxifen:

Mögliche reduzierte Wirksamkeit bei der Behandlung von Brustkrebs

**(Wechselwirkungen mit starken Inhibitoren des Cytochrom P450 Enzyms CYP2D6;
Genvarianten des Enzyms CYP2D6)**

(Arzneimittel siehe Anlage)

Bezug:

1. Bewertungsbericht der PhVWP vom September 2010
2. Anhörung nach dem Stufenplan, Stufe II, vom 18.1.2011 (AZ 75.02-3822-V-13483-371923/10)
3. Stellungnahmen einzelner pharmazeutischer Unternehmer

Sehr geehrte Damen und Herren,

Bezug nehmend auf die Anhörung nach dem Stufenplan, Stufe II, vom 18. Januar 2011 und unter Berücksichtigung der eingegangenen Antworten ergeht hiermit folgender

Bescheid

Die **Zulassungen** Ihrer in der Anlage genannten Arzneimittel **werden mit Wirkung ab dem 1. April 2013 geändert.**

Fachinformation

Die Fachinformation wird um folgende Texte ergänzt:



Abschnitt 4.4 „Warnhinweise“:

„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 Tamoxifentherapie möglichst vermieden werden (z.B. Paroxetin, Fluoxetin, Chinidin, Cincalcet oder Bupropion).“

Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen“:

„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, Cincalcet oder Bupropion) möglichst vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).“

Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“:

„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).“

Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“:

„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.“

Gebrauchsinformation

Die Gebrauchsinformation wird um folgende Texte ergänzt:

Abschnitt 2.3. „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln“:

„Eine gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln mit folgenden Wirkstoffen sollte vermieden werden, da eine Reduzierung der Wirksamkeit von Tamoxifen nicht ausgeschlossen werden kann: Paroxetin, Fluoxetin (z.B. zur Behandlung von Depressionen), Bupropion (zur Behandlung von Depressionen oder zur Unterstützung der Raucherentwöhnung), Chinidin (z.B. zur Behandlung einer Herzrhythmusstörung) und Cinacalcet (zur Behandlung von Erkrankungen der Nebenschilddrüse).

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Medikamente einnehmen oder kürzlich eingenommen haben (auch diejenigen, die Sie ohne Verschreibung gekauft haben). Insbesondere sollten Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie folgende Medikamente/Wirkstoffe einnehmen:

-
- Paroxetin, Fluoxetin (z.B. zur Behandlung von Depressionen)
- Bupropion (zur Behandlung von Depressionen oder zur Unterstützung der Raucherentwöhnung)
- Chinidin (z.B. zur Behandlung einer Herzrhythmusstörung)
- Cinacalcet (zur Behandlung von Erkrankungen der Nebenschilddrüse)“

Widersprechende Textstellen sind **jeweils zu streichen**.

Begründung

Die Änderungen beziehungsweise Ergänzungen in den Produktinformationen der Arzneimittel werden gemäß § 28 Abs. 1 Abs. 2 Nr. 2 Buchstabe a) und Nr. 2a Buchstabe a) des Arzneimittelgesetzes – AMG – in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist, angeordnet. Danach kann die Zulassungsbehörde anordnen, dass in die Gebrauchsinformation und in die Fachinformation Hinweise oder Warnhinweise aufgenommen werden, um bei der Anwendung des Arzneimittels eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier zu verhüten. Die Voraussetzungen liegen hier vor.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) und seine Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) hatten Tamoxifen-haltige Arzneimittel hinsichtlich möglicher Wechselwirkungen mit starken Inhibitoren des Cytochrom P450 Enzyms CYP2D6 im Zusammenhang mit Genvarianten des Enzyms CYP2D6 wissenschaftlich neu bewertet. Zur weiteren Begründung wird verwiesen auf die auf dem Bewertungsbericht der PhVWP vom September 2010 basierende Veröffentlichung der Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (CMD(h)), die auf der Webseite des BfArMs (www.bfarm.de) unter „Pharmakovigilanz > Stufenplanverfahren > Liste > Tamoxifen und CYP2D6“ veröffentlicht worden ist.

Dem Einwand einiger pharmazeutischer Unternehmer, dass in der Aufzählung der Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen in der Gebrauchsinformation eine Doppelung vorliegt, kann auf Antrag stattgegeben werden. Aus Gründen der europäischen Harmonisierung und der Verwaltungsvereinfachung sind alle pharmazeutischen Unternehmer jedoch aufgefordert, die im Bescheid vorgegebenen Übersetzungen des englischsprachigen Textes wörtlich und vollständig zu übernehmen.

Das Inverkehrbringen der Arzneimittel ist ab dem **1. April 2013** nur noch mit Produktinformationen zulässig, die die oben aufgeführten Änderungen und Ergänzungen im Wortlaut enthalten.

Wenn die betroffenen Arzneimittel bereits alle in diesem Bescheid genannten Sicherheitsanforderungen erfüllen, ist dies dem BfArM unter Angabe des oben genannten Aktenzeichens formlos mitzuteilen. Der Bescheid ist dann gegenstandslos.

Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

Weiteres Vorgehen

- Bei jedem im Zusammenhang mit dem Bescheid stehenden Schreiben an das BfArM sollte das oben genannte **Aktenzeichen** aufgeführt werden.
- Wenn nicht nur dokumentiert werden kann, dass die elektronisch eingereichte Version mit der Papierversion übereinstimmt, sondern auch, dass die Texte der Fach- und Gebrauchsinformationen den Vorgaben des Stufenplanbescheides vollständig entsprechen und im Wortlaut nicht davon abweichen, sollte die unten genannte **Funktionsstruktur-Nummer** aufgeführt werden.

Je nach Zulassungsstatus ist des Weiteren Folgendes zu beachten:

I. Für Arzneimittel, die **rein national** im Geltungsbereich des AMG zugelassen sind, sind die aktuellen Versionen der Fach- und Gebrauchsinformation über das PharmNet.Bund-Änderungsanzeigenportal mitzuteilen. Bei der kostenfreien Einreichung ist – ggf. ergänzend zur Erklärung der Übereinstimmung von elektronischer und Papierversion - zu dokumentieren, dass die Texte dieses Bescheides wortwörtlich übernommen wurden, d.h. keine Abweichungen zwischen den eingereichten Textanpassungen und dem Text des Bescheides existieren.

II. Für Arzneimittel, die gemäß § 25 b) AMG im dezentralen Verfahren oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung mit **Deutschland als Reference Member State (RMS)** zugelassen sind und deren Produktinformationen noch nicht die im Bescheid genannten Texte enthalten, ist eine Variation Type Ib zu initiieren.
Im Antragsformular für Variations sollte unter der Rubrik „Background“ der folgende Satz verwendet werden:

“DECLARATION FOR GERMAN SPC AND PIL

We confirm, that the German translation given by BfArM in the “Stufenplanverfahren Tamoxifen und CYP2D6” is taken word by word for the Summary of Product Characteristics and Package Leaflet in DE.”

III. Bei Arzneimitteln, die gemäß § 25 b) AMG im dezentralen Verfahren oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung mit **Deutschland als Concerned Member State (CMS)** zugelassen wurden, sollten sich die pharmazeutischen Unternehmer zur Umsetzung der Texte an den RMS wenden und dem BfArM unter Angabe des Aktenzeichens mitteilen, bis wann die Umsetzung (in der Regel als Variation Type Ib) erfolgen wird.

Für die deutschsprachigen Texte ist dabei der Wortlaut des Bescheides maßgeblich. Dem BfArM sollten nach Abschluss des Verfahrens unverzüglich über das PharmNet.Bund-

Änderungsanzeigenportal die aktuellen Versionen der Fach- und Gebrauchsinformation mitgeteilt werden.

VI. Für **Parallelimporte** gilt, dass die beschlossenen Texte ebenfalls bis zum im Bescheid genannten Datum umgesetzt werden müssen. Die Vorgehensweise entspricht Punkt I.

Bei Einreichung der aktualisierten Produktinformationen über das PharmNet.Bund-Änderungsanzeigenportal ist eine zusätzliche Papierversion nicht erforderlich.

Funktionsstruktur-Nummer

Die Funktionsstruktur-Nummer lautet: 4368

Stichwort: „Umsetzung des Stufenplanbescheids Tamoxifen und CYP2D6“.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. A. Thiele