

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
07.07.2016 № 685
Реєстраційне посвідчення
№ UA/5528/01/01
UA/5528/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
ТАМОКСИФЕН-ЗДОРОВ'Я

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить тамоксифену 10 мг або 20 мг;
допоміжні речовини: крохмаль картопляний; лактоза, моногідрат; кальцію стеарат; повідон; кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або білого з жовтуватим відтінком кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи гормонів та аналогічні препарати. Антиестрогенні засоби. Код АТХ L02B A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Тамоксифен є потужним нестероїдним антагоністом естрогенів. Він також може мати часткові або повні агоністичні властивості, залежно від тканин організму та виду тварин. У людини спостерігається переважно антиестрогенний ефект, який пояснюється зв'язуванням тамоксифену з гормонзв'язувальним доменом рецептора естрогенів і блокуванням дії естрадіолу.

Фармакокінетика. При застосуванні внутрішньо тамоксифен швидко абсорбується. Максимальна концентрація тамоксифену у плазмі крові досягається через 4-7 годин після прийому, а рівноважна концентрація – після 4-6 тижнів терапії. Після одноразового приймання тамоксифену у вигляді розчину максимальна концентрація тамоксифену у плазмі крові чоловіків становила 42 мкг/л, а концентрація метаболіту N-дезметилтамоксифену – 12 мкг/л. Періоди напіввиведення тамоксифену та його метаболіту становили відповідно 4 і 9 діб. Співвідношення концентрацій N-дезметилтамоксифену та тамоксифену у крові поступово збільшується приблизно з 20 % після прийому першої дози до 200 % у рівноважному стані, імовірно, внаслідок тривалішого періоду напіввиведення метаболіту. При терапії тамоксифеном у дозі 20 мг 2 рази на добу середня рівноважна концентрація тамоксифену у плазмі крові хворих становила 310 мкг/л (діапазон 164-494 мкг/л), а N-дезметилтамоксифену – 481 мкг/л (діапазон 300-851 мкг/л).

При терапії тамоксифеном у дозі 40 мг/добу концентрації тамоксифену і N-дезметилтамоксифену у тканинах пухлин становили відповідно 5,4-117 (у середньому 25,1) нг/мг білка і 7,8-210 (у середньому 52) нг/мг білка. Концентрації тамоксифену і N-дезметилтамоксифену у плазмі крові становили відповідно 27-520 (у середньому 300) нг/мл і 210-761 (у середньому 462) нг/мл. Понад 99 % тамоксифену зв'язується з білками плазми крові.

У людському організмі тамоксифен метаболізується у печінці та виводиться переважно із жовчю. Екскреція початкової сполуки з сечею дуже незначна. Головним шляхом метаболічної трансформації тамоксифену у людини є деметилування з утворенням активного метаболіту N-дезметилтамоксифену, а потім – N-деметилування з утворенням N-дезметил метаболіту.

Процес елімінації тамоксифену має двофазний характер. У жінок період напіввиведення у початковій фазі становить від 7 до 14 годин, а у термінальній фазі – приблизно 7 діб. Період напіввиведення N-дезметилтамоксифену становить приблизно 14 діб.

Клінічна відповідь на терапію спостерігається при концентрації тамоксифену у плазмі крові понад 70 мкг/л.

Особливості фармакокінетики тамоксифену та його головних метаболітів у хворих літнього віку, пацієнтів з порушеннями функцій печінки, а також при прийманні натщесерце та після їжі не вивчалися.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Рак молочної залози та рак ендометрія у жінок.
- Ад'ювантна хіміотерапія раку молочної залози з ураженням лімфатичних вузлів у жінок, лікування метастатичного раку молочної залози у жінок і чоловіків.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату.
- Тяжка тромбоцитопенія, лейкопенія.
- Тяжка гіперкальціємія.
- Одночасне застосування анастразолу та тамоксифену.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Тамоксифен можна застосовувати у поєднанні з хіміотерапевтичними засобами та променевою терапією.

При застосуванні тамоксифену у поєднанні з іншими гормональними препаратами, що містять естрогени, можливе зниження ефективності обох лікарських засобів (зокрема ненадійний контрацептивний ефект відповідних препаратів).

У випадку одночасного застосування тамоксифену та інгібітора ароматази летрозолу плазмові концентрації летрозолу зменшились на 37 %. Одночасне застосування тамоксифену та інгібіторів ароматази під час ад'ювантної терапії не показали підвищення ефективності порівняно з застосуванням самого лише тамоксифену.

Тамоксифен може посилювати дію антикоагулянтів кумаринового ряду (помітно збільшувати протромбіновий час).

При комбінованому застосуванні тамоксифену та інгібіторів агрегації тромбоцитів може посилюватися тенденція до кровотеч під час можливої тромбоцитопенічної фази. Рекомендується пильно контролювати коагуляційний статус.

Повідомлялося про збільшення частоти тромбоемболічних подій при терапії тамоксифеном у поєднанні з іншими цитотоксичними препаратами.

При супутній терапії бромкриптином підвищуються концентрації тамоксифену та його активного метаболіту N-дезметилтамоксифену у сироватці крові.

Препарати, що інгібують дію CYP2D6, знижують на 65-75 % рівень концентрації ендоксифену, активного метаболіту тамоксифену, що призводить до зниження ефективності його терапевтичної дії. При одночасному застосуванні тамоксифену з деякими антидепресантами – селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (C133C) (наприклад пароксетином) – відзначалося зниження ефективності тамоксифену. Тому, у разі можливості, слід уникати застосування потужних інгібіторів CYP2D6 (таких як пароксетин, флуоксетин, хінідин, цинакальцет або бупропіон).

При застосуванні анастразолу у період лікування тамоксифеном не спостерігалось посилення ефективності порівняно з терапією одним лише тамоксифеном.

Основним відомим шляхом метаболізму тамоксифену у людини є деметилювання, спричинене ензимами CYP3A4. У літературі повідомлялося про фармакокінетичну взаємодію з індуктором CYP3A4 рифампіцином, внаслідок якої відбувається зниження рівня тамоксифену у плазмі крові.

Особливості застосування. Хворі з естроген-рецептор-позитивними пухлинами та пацієнтки у постменопаузі краще відповідають на терапію тамоксифеном.

Тамоксифен слід з обережністю призначати пацієнтам із порушеннями функцій печінки або нирок, цукровим діабетом, тромбоемболічними захворюваннями в анамнезі, а також офтальмологічними порушеннями.

У жінок передклімактеричного віку, які застосовують тамоксифен для лікування раку молочної залози, можливе припинення менструацій.

Повідомлялося про підвищену частоту розвитку змін в ендометрії, включаючи гіперплазію, поліпи, рак і саркому матки (переважно злоякісні мюллерівські змішані пухлини) у хворих, які лікувалися

тамоксифеном. Частота та характер цих змін свідчать про те, що вони можуть бути спричинені естрогенною дією тамоксифену.

Перед початком лікування, а також кожні 6 місяців у подальшому пацієнтки повинні проходити гінекологічне обстеження. При появі будь-яких незвичних симптомів (зокрема аномальних вагінальних кровотеч, порушень менструального циклу, вагінальних виділень, болю або відчуття тиску у ділянці таза) необхідно негайно провести ретельне обстеження.

Необхідно уважно стежити за ознаками можливого розвитку гіперплазії ендометрія у хворих, які приймають тамоксифен для профілактики раку молочної залози. У разі розвитку атипової гіперплазії ендометрія тамоксифен відмінити, призначити відповідне лікування та оцінювати доцільність проведення гістеректомії, перш ніж продовжувати терапію тамоксифеном.

Після лікування тамоксифеном раку молочної залози були відзначені випадки розвитку інших первинних пухлин, локалізованих не в ендометрії або протилежній молочній залозі. Причинний взаємозв'язок цих подій не встановлений і клінічна значущість цих спостережень залишається неясною.

Повідомлялося про порушення зору, зокрема зниження гостроти зору, помутніння рогівки, розвиток катаракти та ретинопатії у пацієнтів, які приймали тамоксифен. Тому до початку терапії та періодично у процесі лікування тамоксифеном рекомендується проводити офтальмологічні обстеження з метою раннього виявлення уражень рогівки або сітківки, які можуть бути оборотними у разі своєчасного припинення лікування препаратом.

При наявності у пацієнта захворювань печінки в анамнезі необхідно ретельно контролювати функцію печінки. У всіх хворих необхідно періодично визначати кількість формених елементів крові (особливо тромбоцитів), показники функції печінки та нирок, а також рівні кальцію та глюкози у сироватці крові. З метою раннього виявлення можливих метастазів рекомендується періодично проводити рентгенологічні дослідження легенів і кісток, а також ультразвукове дослідження печінки. З друкованих джерел відомо, що у пацієнтів із недостатньою швидкістю метаболічної біотрансформації з участю CYP2D6 відзначається низький рівень ендоксифену, одного з найважливіших активних метаболітів тамоксифену. Одночасне застосування препаратів, що інгібують дію CYP2D6, може спричинити зниження концентрації активного метаболіту ендоксифену. Відповідно, якщо можливо, під час терапії тамоксифеном слід уникати застосування потужних інгібіторів CYP2D6 (таких як пароксетин, флуоксетин, хінідин, цинакальцет або бупропіон).

При лікуванні тамоксифеном збільшується ризик розвитку венозної тромбоемболії. Такий ризик зростає у пацієнтів із високим ступенем ожиріння, зі збільшенням віку, при супутній хіміотерапії та при наявності інших факторів розвитку тромбоемболічних явищ. Для деяких пацієнтів, хворих на рак молочної залози, у яких виявлено декілька факторів ризику розвитку венозної тромбоемболії, слід розглянути можливість призначення довгострокового лікування антикоагулянтами. Якщо у пацієнта виявлено венозну тромбоемболію, необхідно негайно припинити лікування тамоксифеном та розпочати антитромбоцитарну терапію. Не слід застосовувати тамоксифен для лікування пацієнтів, у яких у минулому були зафіксовані випадки тромбоемболічних явищ.

Вплив їжі на абсорбцію тамоксифену не вивчався. Однак малоімовірно, що вживання їжі може впливати на рівноважні фармакокінетичні показники тамоксифену.

Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Тамоксифен протипоказаний для застосування у період вагітності або годування груддю. Повідомлялося про поодинокі випадки спонтанних абортів і вроджених вад розвитку у дітей, матері яких приймали тамоксифен у період вагітності, проте причинний взаємозв'язок цих подій не встановлений.

До початку терапії тамоксифеном необхідно впевнитися, що пацієнтка не вагітна. Пацієнтам репродуктивного віку слід користуватися ефективними контрацептивними засобами під час і щонайменше протягом 3 місяців після закінчення лікування тамоксифеном. Враховуючи можливість взаємодії, гормональні протизаплідні засоби застосовувати не можна.

Тамоксифен у дозі 20 мг 2 рази на добу пригнічує лактацію у жінок, яка не відновлюється навіть після закінчення терапії. Невідомо, чи проникає тамоксифен у грудне молоко, тому рекомендується припинити годування груддю на період лікування цим препаратом.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими

механізмами. Вплив тамоксифену на швидкість реакції при керуванні автотранспортом та використанні інших механізмів є малоймовірним. Однак під час лікування тамоксифеном повідомлялося про виснаження, сонливість та погіршення гостроти зору. Пацієнтам, у яких спостерігаються зазначені симптоми, слід бути обережними під час керування автотранспортом та використання інших механізмів.

Спосіб застосування та дози. Рекомендована добова доза тамоксифену для дорослих становить 20 мг. У разі поширеного раку дози можуть бути збільшені до 30 мг або 40 мг на добу.

Максимальна добова доза тамоксифену становить 40 мг. Об'єктивний терапевтичний ефект зазвичай відзначається після 4-10 тижнів лікування, однак при наявності метастазів у кістках позитивний ефект може досягатися лише після кількох місяців терапії.

Таблетки слід ковтати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини.

У разі призначення двох або більшої кількості таблеток препарату на добу їх можна приймати за 1 або 2 прийоми.

Тривалість лікування залежить від тяжкості та перебігу хвороби. Зазвичай лікування є тривалим.

Лікування особливих груп пацієнтів. Для хворих літнього віку, а також пацієнтів з порушеннями функції печінки або нирок корекція доз не потрібна.

Діти. Рекомендацій щодо лікування тамоксифеном дітей дотепер не розроблено.

Передозування.

Симптоми. Тамоксифен у високих дозах спричиняв естрогенні ефекти у тварин. У теорії очікується, що передозування спричиняє посилення антиестрогенних побічних ефектів.

Випадків гострого передозування у людини не відзначено. Про передозування у людей відомо мало.

При дозах 160 мг/м² і більше виникали зміни в ЕКГ (продовжений час QT), а при дозах 300 мг/м² щодня – нейротоксичність (тремор, гіперрефлексія, нестійка хода та вертиго).

Лікування. Спеціального антидоту не існує. При передозуванні проводити симптоматичне лікування.

Побічні реакції. Більшість із зазначених нижче побічних ефектів є оборотними, часто вони минають після зниження доз.

Доброякісні та злоякісні новоутворення (включаючи кістки і поліпи): відзначено випадки загострення захворювання. У невеликої кількості хворих з метастазами у кістках на початку терапії тамоксифеном розвивається гіперкальціємія. У цей початковий період може посилюватися біль у кістках і пухлині, а також збільшуватися еритема довкола уражень шкіри, що є свідченням реакції на терапію. Також можуть збільшуватися наявні ураження шкіри або з'являтися нові.

Терапія тамоксифеном асоціюється зі збільшенням частоти випадків розвитку проліферативних змін в ендометрії, зокрема поліпів і раку ендометрія. Ризик розвитку раку ендометрія зростає зі збільшенням тривалості терапії тамоксифеном і приблизно у 2-3 рази перевищує імовірність розвитку раку ендометрія у жінок, які не приймали препарат. Також дещо зростає частота випадків розвитку саркоми матки (переважно злоякісних мюллерівських змішаних пухлин). Однак клінічна користь від лікування тамоксифеном раку молочної залози переважає потенційний ризик розвитку новоутворень ендометрія.

З боку системи крові та лімфатичної системи: транзиторна анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів зазвичай знижується до рівня 80000-90000/мм³). Повідомлялося про випадки агранулоцитозу, нейтропенії, інколи тяжкої нейтропенії, панцитопенії.

З боку ендокринної системи: гіперкальціємія у пацієнтів з кістковими метастазами, зокрема на початку лікування.

З боку метаболізму: затримка рідини в організмі, збільшення рівня тригліцеридів у сироватці крові, анорексія. Були окремі повідомлення про тяжку гіпертригліцеридемію, що іноді супроводжується панкреатитом.

З боку психіки: депресія, втрата лібідо у чоловіків.

З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, сонливість, порушення чутливості (парестезія, дисгевзія).

З боку органів зору: зниження гостроти зору, помутніння рогівки, розвиток катаракти та ретинопатії. Імовірно, ці ефекти залежать від доз тамоксифену та тривалості терапії. Вони можуть бути частково

оборотними після припинення лікування тамоксифеном. Відзначено випадки оптичної нейропатії, неврити зорового нерва (у поодиноких випадках спостерігалася втрата зору).

З боку судинної системи: припливи крові до обличчя, ішемічні цереброваскулярні події, судоми нижніх кінцівок, тромбоз, інсульт. При терапії тамоксифеном у поєднанні з іншими цитотоксичними препаратами може зростати ризик тромбоемболічних подій, у т. ч. венозна тромбоемболія: тромбоз глибоких вен та тромбоемболія легеневої артерії.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: інтерстиціальний пневмоніт.

З боку травної системи: нудота, блювання, запор, діарея.

З боку гепатобіліарної системи: зміна рівня печінкових ензимів, жирова інфільтрація печінки, цирроз, жировий гепатоз. Були окремі повідомлення про холестази, гепатит, жовтяницю, некротичний гепатит, гепатоцелюлярні ураження, печінкову недостатність. Іноді більш тяжкі печінкові розлади приводили до летальних наслідків.

З боку шкіри та підшкірних тканин: шкірні висипання (у т. ч. повідомлялося про поодинокі випадки розвитку мультиформної еритеми, синдрому Стівенса-Джонсона або бульозного пемфігоїду); алопеція, реакції гіперчутливості, у т. ч. поодинокі випадки ангіоневротичного набряку; шкірний васкуліт, також зафіксовані випадки червоного вовчака шкіри.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучних тканин: міалгія.

З боку репродуктивної системи і молочних залоз: вагінальні виділення, порушення менструального циклу та пригнічення менструацій у період пременопаузи, вагінальні кровотечі; генітальний свербіж, збільшення розмірів маткових фіброїдів, проліферативні зміни ендометрія (неоплазія ендометрія, гіперплазія та поліпи, зрідка ендометріоз). Повідомлялося про випадки імпотенції у чоловіків, кістозного набряку яєчників, вагінальних поліпів.

Вроджені, спадкові та генетичні розлади: хронічна гематопорфірія.

Ефекти загального характеру: припливи жару, що частково зумовлені антиестрогенним ефектом тамоксифену. На початку терапії – біль у кістках та у ділянці ураженої тканини у відповідь на терапію тамоксифеном.

Зміни лабораторних показників: зміни ліпідного профілю сироватки крові, підвищення активності печінкових ферментів.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Таблетки по 10 мг № 10х6 у блістерах у коробці; № 60 у контейнері у коробці; № 60 у контейнері. Таблетки по 20 мг № 10х3, № 10х6 у блістерах у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось та достовірно
відомими даними щодо застосування
лікарського засобу

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось та достовірно
відомими даними щодо застосування
лікарського засобу

составовані

12.15

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
07.07.2016 № 685
Реєстраційне посвідчення
№ UA/5528/01/01
UA/5528/01/02
ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
21.08.2017 № 169

Заявник, країна: Товариство з обмеженою відповідальністю
"Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна

Виробник, країна: Товариство з обмеженою відповідальністю
"Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна

ЗМІНИ ДО ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Тамоксифен-Здоров'я

таблетки по 10 мг № 60 (10х6) у блістерах; № 60 у контейнері в коробці; № 60 у контейнері

таблетки по 20 мг № 30 (10х3), № 60 (10х6) у блістерах

Попередня редакція	Нова редакція
<i>Термін придатності. 2 роки.</i>	<i>Термін придатності. 3 роки.</i>

Уповноважена особа,
що виступає від імені заявника



С. Ю. Вісич

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є