

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТАМОКСИФЕН-ЗДОРОВ'Я

(TAMOXIFEN-ZDOROVYE)

Склад:

діюча речовина: tamoxifen;

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 всередину 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, ймовірно, 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 нг/мг (у середньому 25,1 нг/мг) білка і 7,8–210 нг/мг (у середньому 52 нг/мг) білка. Концентрації тамоксифену і N-дезметилтамоксифену у плазмі крові становили відповідно 27–520 нг/мл (у середньому 300 нг/мл) і 210–761 нг/мл (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-дездиметил-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 пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушеннями функції печінки, а також при прийманні натщесерце та після їди 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 тамоксифену або до інших компонентів лікарського засобу.
- Тяжка тромбоцитопенія, лейкопенія.
- Тяжка гіперкальціємія.
- Одночасне застосування анастразолу та тамоксифену.
- Вагітність та період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

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

Тамоксифен може посилювати дію антикоагулянтів кумаринового ряду, наприклад варфарину. Пацієнтам, які приймають кумаринові антикоагулянти з тамоксифеном, рекомендується пильно контролювати коагуляційний статус, особливо на початку лікування.

При комбінованому застосуванні тамоксифену та інгібіторів агрегації тромбоцитів може посилюватися тенденція до кровотеч під час можливої тромбоцитопенічної фази.

Повідомлялося про збільшення частоти тромбоемболічних явищ 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 (CІ33С) (наприклад, пароксетином) – відзначалося зниження ефективності тамоксифену. Тому, у разі можливості, слід уникати застосування потужних інгібіторів CYP2D6, таких як пароксетин, флуоксетин, хінідин, цинакальцет або бупропіон.

Основним відомим шляхом метаболізму тамоксифену у людини є деметилювання, спричинене ензимами CYP3A4. Відомо про фармакокінетичну взаємодію з індуктором CYP3A4 рифампіцином, внаслідок якої відбувається зниження рівня тамоксифену в плазмі крові. Клінічна значимість цього зниження невідома.

Повідомлялося про фармакокінетичні взаємодії з інгібіторами CYP2D6, які впливають на зниження рівня активного метаболіту тамоксифену 4-гідрокси-N-дезметилтамоксифену (ендоксифену) в плазмі крові.

Особливості застосування.

Пацієнти 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, 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 пацієнтів, 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 пацієнтів 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. Рекомендується періодично контролювати кількість формених елементів крові, в тому числі тромбоцитів, показники функції печінки та рівень кальцію у сироватці крові.

Існують дані, 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.

Повідомляли про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), який може загрожувати життю або призвести до летального наслідку у зв'язку з лікуванням тамоксифеном. Під час призначення лікарського засобу пацієнтам слід повідомляти про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій та ретельно спостерігати за ними. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на ці реакції, слід негайно відмінити препарат та розглянути альтернативне лікування (за необхідності). Якщо у пацієнта розвинулась така серйозна реакція, як синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз, під час застосування тамоксифену, лікування препаратом необхідно негайно припинити і ніколи не застосовувати його в подальшому.

У пацієнтів зі спадковим ангіоневротичним набряком тамоксифен може індукувати або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку.

При відстроченій мікрохірургічній реконструкції грудей тамоксифен може збільшити ризик мікроваскулярних ускладнень, пов'язаних із пересадженим лоскутом.

Застосування тамоксифену може спричиняти позитивні результати при перевірці на допінг.

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.

Обмежені дані свідчать про те, що тамоксифен та його активні метаболіти виводяться та накопичуються з часом в жіночому молоці, тому препарат не рекомендовано застосовувати під час годування груддю. Рішення щодо припинення годування груддю або припинення лікування тамоксифеном повинно враховувати важливість прийому лікарського засобу для матері.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Вплив тамоксифену на швидкість реакції при керуванні автотранспортом та використанні інших механізмів є малоімовірним. 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.

[установлені]

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 пацієнтів 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 (подовжений 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.

Частота побічних реакцій класифікується таким чином: дуже часті (> 1/10), часті (≥ 1/100 — < 1/10), нечасті (≥ 1/1000 — < 1/100), поодинокі (≥ 1/10000 — < 1/1000),

рідкісні (< 1/10000), частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

Доброякісні та злоякісні новоутворення (включаючи кісти і поліпи).

Відзначено випадки загострення захворювання. У невеликої кількості пацієнтів 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.

Часті: міома матки.

Нечасті: рак ендометрія.

Рідкісні: саркома матки (в основному змішані мюллерівські злоякісні пухлини).

З боку репродуктивної системи і молочних залоз.

Дуже часті: вагінальні виділення, порушення менструального циклу та пригнічення менструацій у період пременопаузи, вагінальні кровотечі.

Часті: генітальний свербіж, збільшення розмірів маткових фіброїдів, проліферативні зміни ендометрія (неоплазія ендометрія, гіперплазія та поліпи, зрідка ендометріоз).

Рідкісні: імпотенція у чоловіків, кістозний набряк яєчників, вагінальні поліпи.

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Часті: транзиторна анемія.

Нечасті: лейкопенія, транзиторна тромбоцитопенія.

Рідкісні: агранулоцитоз, нейтропенія.

Поодинокі: панцитопенія.

З боку імунної системи.

Часті: реакції гіперчутливості.

З боку ендокринної системи.

Дуже часті: припливи.

Нечасті: гіперкальціємія.

Розлади метаболізму.

Дуже часті: затримка рідини в організмі.

Часті: збільшення рівня тригліцеридів у сироватці крові, анорексія.

Поодинокі: тяжка гіпертригліцеридемія, що іноді супроводжується панкреатитом.

Психічні розлади.

Рідкісні: депресія.

З боку нервової системи.

Часті: запаморочення, головний біль, сонливість, порушення чутливості (парестезія, дисгевзія).

З боку органів зору.

Часті: 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.

Рідкісні: оптична нейропатія, неврит зорового нерва (у поодиноких випадках спостерігалася втрата зору).

З боку судинної системи.

Часті: припливи крові до обличчя, ішемічні цереброваскулярні явища, судоми нижніх кінцівок, тромбоз. При терапії тамоксифеном у поєднанні з іншими цитотоксичними препаратами може зростати ризик тромбоемболічних явищ, у т. ч. венозної тромбоемболії (тромбозу глибоких вен, мікросудинного тромбозу) та тромбоемболії легеневої артерії.

Нечасті: інсульт.

Частота невідома: тромбофлебіт.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.

Нечасті: інтерстиціальний пневмоніт.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часті: нудота.

Часті: блювання, запор, діарея.

Нечасті: панкреатит.

Рідкісні: втрата смакової чутливості, розлади апетиту.

З боку гепатобіліарної системи.

Часті: зміна рівня печінкових ензимів, жирова інфільтрація печінки.

Нечасті: цироз, жировий гепатоз.

Поодинокі: холестаза, гепатит, жовтяниця, некротичний гепатит, гепатоцелюлярні ураження, печінкова недостатність.

Іноді більш тяжкі печінкові розлади призводили до летальних наслідків.

З боку шкіри та підшкірних тканин.

Дуже часті: шкірні висипи.

Часті: алопеція, збільшення наявних або виникнення нових уражень шкіри.

Рідкісні: гіпертрихоз, шкірний васкуліт, ангіоневротичний набряк, токсичний епідермальний некроліз.

Поодинокі: повідомляли про поодинокі випадки розвитку мультиформної еритеми, синдрому Стівенса-Джонсона або бульозного пемфігоїду, також зафіксовані випадки червоного вовчака шкіри.

Частота невідома: загострення спадкового ангіоневротичного набряку.

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

Часті: судоми ніг, міалгія.

Вроджені, спадкові та генетичні розлади.

Поодинокі: хронічна гематопорфірія.

Ефекти загального характеру та місцеві реакції.

Дуже часті: припливи жару, що частково зумовлені антиестрогенним ефектом тамоксифену, втома.

Рідкісні: 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.

Травми, отруєння та процедурні ускладнення.

Поодинокі: реакції опромінення.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Таблетки по 10 мг № 10×6 у блістерах у коробці; № 60 у контейнері у коробці.
Таблетки по 20 мг № 10×3, № 10×6 у блістерах у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ'Я».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.