

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТАМОКСИФЕН «ЕБЕВЕ» (TAMOXIFEN «EBEWE»)

Склад:

діюча речовина: tamoxifen citrate;

1 таблетка містить 30,4 мг тамоксифену цитрату (що еквівалентно 20 мг тамоксифену);

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: майже білого кольору, круглі таблетки з рискою з одного боку.

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 пероральному застосуванні тамоксифен швидко абсорбується. Максимальна концентрація тамоксифену в 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 в плазмі крові

чоловіків-добровольців 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 в крові поступово збільшується приблизно з 20 % після прийому першої дози до 200 % у рівноважному стані, ймовірно, унаслідок тривалішого періоду напіввиведення метаболіту. При терапії тамоксифеном у дозі

20 мг 2 рази на добу середня рівноважна концентрація тамоксифену в 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 в 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 в плазмі крові становили відповідно 27-520 нг/мг (у середньому 300 нг/мг) і 210-761 нг/мг (у середньому 462 нг/мг). Понад 99 % тамоксифену зв'язується з білками плазми крові.

У людському організмі тамоксифен метаболізується у печінці та виводиться переважно з жовчю. Екскреція вихідної сполуки з сечею дуже незначна. Головним шляхом метаболічної трансформації тамоксифену в людини є деметилювання 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 в початковій фазі становить від 7 до 14 годин, а в термінальній фазі – приблизно 7 діб. Період напіввиведення N-дезметилтамоксифену становить приблизно 14 діб.

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

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

Клінічні характеристики.

Показання.

- Ад'ювантна хіміотерапія після первинного лікування раку молочної залози;
- Метастатичний рак молочної залози.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до тамоксифену або до інших компонентів препарату.
- 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 в поєднанні з іншими гормональними препаратами, що містять естрогени, можливе зниження ефективності обох лікарських засобів (зокрема ненадійний контрацептивний ефект відповідних препаратів).

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

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

Застосування тамоксифену у поєднанні з антикоагулянтами кумаринового ряду, наприклад, варфарином, можливе значне посилення антикоагулянтного ефекту. Пацієнтам, які приймають кумаринові антикоагулянти з тамоксифеном рекомендується пильно контролювати коагуляційний статус, особливо на початку лікування.

Одночасне застосування тамоксифену та інгібіторів ароматази під час ад'ювантної терапії не показали підвищення ефективності порівняно із застосуванням самого лише тамоксифену.

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

Клінічна значимість цього зниження невідома.

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

Препарати, що інгібують дію цитохрому CYP2D6, знижують на 65-75 % рівень концентрації ендоксифену, активного метаболіту тамоксифену, що призводить до зниження ефективності його терапевтичної дії. У процесі окремих досліджень при одночасному застосуванні препарату з деякими антидепресантами – селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (C133C) (наприклад, пароксетином) – відмічалось зниження ефективності тамоксифену. Тому, по можливості, слід уникати застосування потужних інгібіторів цитохрому CYP2D6, таких як пароксетин,

флуоксетин, хінідин, цинакальцет або бупропіон.

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

У випадку одночасного застосування тамоксифену та інгібітора ароматази летрозолу, плазмові концентрації летрозолу зменшились на 37 %.

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

Особливості застосування.

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

Тамоксифен слід з обережністю призначати пацієнтам із порушеннями функції 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 в 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 відмінюють, призначають відповідне лікування та оцінюють доцільність проведення гістеректомії, перш ніж продовжувати терапію тамоксифеном.

Під час клінічних досліджень після лікування тамоксифеном раку молочної залози були відмічені випадки розвитку інших первинних пухлин, локалізованих не в ендометрії або в протилежній молочній залозі. Причинний взаємозв'язок цих подій не встановлений і клінічна значимість 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 в процесі лікування тамоксифеном рекомендується

проводити офтальмологічні обстеження з метою раннього виявлення уражень рогівки або сітківки, які можуть бути оборотними в 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 рівень кальцію та глюкози в 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.

З друкованих джерел відомо, що в пацієнтів із недостатньою швидкістю метаболічної біотрансформації з участю цитохрому CYP2D6 відмічається низький рівень ендоксифену, одного з найважливіших активних метаболітів тамоксифену. Одночасне застосування препаратів, що інгібують дію цитохрому CYP2D6, може спричинити зниження концентрації активного метаболіту ендоксифену. Відповідно, якщо можливо, під час терапії тамоксифеном слід уникати застосування потужних інгібіторів цитохрому 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.

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

Застосування тамоксифену може давати позитивні результати при перевірці на допінг.

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

Препарат містить лактозу, що треба враховувати хворим із непереносимістю лактози та галактози.

У зв'язку з лікуванням *тамоксифеном* спостерігалися тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), який може загрожувати життю або призвести до летального наслідку. 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 під час застосування *тамоксифену* у пацієнта **розвинулась така серйозна реакція, як синдром Стівенса - Джонсона або токсичний епідермальний некроліз, лікування препаратом необхідно негайно припинити і ніколи не застосовувати його надалі.**

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Тамоксифен «Ебеве» протипоказаний до застосування у період вагітності або годування груддю. Повідомлялося про поодинокі випадки спонтанних абортів і уроджених вад розвитку в 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. Хворі репродуктивного віку повинні користуватися ефективними контрацептивними засобами під час і щонайменше протягом 3 місяців після закінчення лікування Тамоксифеном «Ебеве». 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 в грудне молоко, де накопичуються з часом, 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 жінки.

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

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

Початкова доза регулюється відповідно до загального стану пацієнта. Доза в нормі становить 20-40 мг на добу, яку слід приймати в один прийом або розділити на два прийоми. Зазвичай, доза 20 мг/добу достатньо ефективна для лікування. Тривалість лікування залежить від тяжкості та перебігу хвороби. Зазвичай лікування тривале.

Для ад'ювантної терапії раннього гормон-рецептор позитивного підтипу раку молочної залози рекомендована тривалість лікування становить щонайменше 5 років. Оптимальна тривалість терапії тамоксифеном дотепер не встановлена.

Таблетки ковтають не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини.

Лікування особливих груп пацієнтів.

Для літніх хворих, а також пацієнтів із порушеннями функції печінки або нирок корекція доз не потрібна.

Діти.

Рекомендації щодо лікування тамоксифеном дітей дотепер не розроблені.

Передозування.

Симптоми передозування.

Тамоксифен у високих дозах спричиняв естрогенні ефекти у тварин. В теорії очікується, що передозування викликає посилення антиестрогенних побічних ефектів.

Випадки гострого передозування у людини не зафіксовані. 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).

Терапевтичні заходи у випадку передозування.

Спеціального антидоту не існує. При передозуванні проводять симптоматичне лікування.

Побічні реакції.

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

Наступні категорії використовуються для зазначення частоти побічних реакцій:

Дуже часті (> 1/10), часті ($\geq 1/100$ - <1/10), нечасті ($\geq 1/1000$ - <1/100), поодинокі ($\geq 1/10000$ - <1/1000), рідкісні (<1/10000), невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

Інфекції та інвазії.

Бульозний пемфігоїд.

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.

Часті: міома матки.

Нечасті: рак ендометрія.

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

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, ангіоневротичний набряк.

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.

З боку нервової системи.

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

Психічні розлади.

Рідкісні: депресія.

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 події, судоми нижніх кінцівок, тромбоз, інсульт. При терапії тамоксифеном у поєднанні з іншими цитотоксичними препаратами може зростати ризик тромбоемболічних подій, у тому числі венозна тромбоемболія: тромбоз глибоких вен, мікросудинний тромбоз та тромбоемболія легеневої артерії.

Нечасті: інсульт.

Невідомо: 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 висипання (у тому числі повідомляли про поодинокі випадки розвитку мультиформної еритеми, або бульозного пемфігоїду).

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

Рідкісні: гіпертрихоз, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, бульозний пемфігоїд, шкірний васкуліт, ангіоневротичний набряк, **токсичний епідермальний некроліз**.

Поодинокі: також зафіксовані випадки червоного вовчака шкіри.

Невідомо: загострення спадкового ангіоневротичного набряку.

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

Часті: судоми ніг, міалгія.

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).

Нечасті: рак ендометрія.

Рідкісні: імпотенція у чоловіків, кістозний набряк яєчників, саркома матки (переважно змішані мюллерівські злоякісні пухлини), вагінальні поліпи.

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 в 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.

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 30 таблеток у контейнері; по 1 контейнеру разом з інструкцією для медичного застосування в коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробники.

1. ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ.
2. Салютас Фарма ГмбХ.

Місцезнаходження виробників та адреса місця провадження їхньої діяльності:

1. Мондзеєштрассе 11, 4866 Унтерах ам Аттерзее, Австрія.
2. Отто-вон-Гюріке-Аллеє 1, 39179, Барлебен, Німеччина.