

ИНСТРУКЦИЯ**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ТАМОКСИФЕН****РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:****ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА:** Тамоксифен**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ****НАИМЕНОВАНИЕ:** тамоксифен**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки**СОСТАВ**

Каждая таблетка содержит:

Действующее вещество:

тамоксифена цитрат (в пересчете на тамоксифен) – 15,2 мг (10,0 мг) / 30,4 мг (20,0 мг);

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный 40,0 мг/100,0 мг, лактозы моногидрат 40,0 мг/103,1 мг, повидон К 30 7,0 мг/14,0 мг, магния стеарат 1,0 мг/2,5 мг, натрия гликолат крахмальный 10,0 мг/20,0 мг.**ОПИСАНИЕ**

Круглые двояковыпуклые таблетки от белого с желтоватым до белого с кремово-желтоватым оттенком цвета. На одной стороне таблетки гравировка «10» (для таблеток 10 мг) и «20» (для таблеток 20 мг).

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противоопухолевое средство – антиэстроген.**КОД АТХ:** L02BA01**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА***Фармакодинамика*

Тамоксифен является нестероидным антиэстрогенным средством, обладающим также слабыми эстрогенными свойствами. Его действие основано на способности блокировать рецепторы эстрогенов. Тамоксифен, а также некоторые его метаболиты конкурируют с эстрадиолом за места связывания с цитоплазматическими рецепторами эстрогена в тканях молочной железы, матки, влагалища, передней доли гипофиза и опухолях с высоким содержанием рецепторов эстрогена. В противоположность рецепторному комплексу эстрогена рецепторный комплекс тамоксифена не стимулирует синтез ДНК в ядре, а угнетает деление клетки, что приводит к регрессии опухолевых клеток и их гибели.

Было доказано, что тамоксифен эффективен для лечения неоперабельного рака молочной железы или рецидива после операции или овариэктомии. Его можно использовать, главным образом, при лечении эстроген-положительного рака молочной железы женщин в

постменопаузе. Однако в последние несколько лет наблюдалось, что тамоксифен можно использовать как альтернативу овариэктомии или облучению яичников у женщин в пременопаузе.

С вариабельностью клинической реакции на тамоксифен может быть связан статус полиморфизма цитохрома CYP2D6. Статус медленного метаболизатора может быть связан с пониженной реакцией. Последствия полученных результатов для лечения медленных метаболизаторов цитохрома CYP2D6 полностью не выяснены (см. разделы «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Фармакокинетика»).

Генотип цитохрома CYP2D6

Имеющиеся клинические данные позволяют предположить, что пациенты, являющиеся гомозиготными по нефункциональным аллелям цитохрома CYP2D6, могут сталкиваться со снижением действия тамоксифена при лечении рака молочной железы. Доступные исследования были выполнены главным образом у женщин в периоде постменопаузы (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»).

Фармакокинетика

Всасывание

После перорального приема тамоксифен быстро всасывается.

Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в пределах от 4 до 7 часов после приема однократной дозы.

Распределение

Связь с белками плазмы > 99 %, в основном с альбумином. Устойчивые концентрации (примерно 300 нг/мл) достигаются через 4 недели после начала терапии при приеме 40 мг в сутки.

Метаболизм

Тамоксифен метаболизируется главным образом посредством цитохрома CYP3A4 в N-дезметилтамоксифен, который в дальнейшем метаболизируется при участии цитохрома CYP2D6 в другой активный метаболит эндоксифен. У пациентов с недостатком цитохрома CYP2D6 концентрации эндоксифена приблизительно на 75 % ниже, чем у пациентов с нормальной активностью цитохрома CYP2D6.

Введение сильного ингибитора цитохрома CYP2D6 снижает уровни циркуляции эндоксифена в аналогичной степени.

Выведение

Выводится в основном через кишечник. Период полувыведения препарата – около 7 суток, период полувыведения основного циркулирующего метаболита N-дезметилтамоксифена – около 14 суток.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Адьювантная терапия раннего рака молочной железы с эстрогенположительными рецепторами; лечение местнораспространенного или метастатического рака молочной железы с эстроген-положительными рецепторами; рак грудной железы (в т.ч. у мужчин после кастрации).

Препарат также может быть применен при других солидных опухолях, резистентных к стандартным методам лечения, при наличии гиперэкспрессии рецепторов эстрогена.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Повышенная чувствительность к тамоксифену и/или любому другому компоненту препарата.

Беременность и кормление грудью. Детский возраст (до 18 лет).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Почечная недостаточность, сахарный диабет, заболевания глаз (в т.ч. катаракта), тромбоз глубоких вен и тромбоемболическая болезнь (в т.ч. в анамнезе), гиперлипидемия, лейкопения, тромбоцитопения, гиперкальциемия, сопутствующая терапия непрямые антикоагулянтами, сопутствующая терапия ингибиторами CYP2D6, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Тамоксифен противопоказан при беременности.

Пациенткам, ведущим половую жизнь, следует рекомендовать предохраняться от беременности в период применения тамоксифена и в течение девяти месяцев после прекращения терапии, а также использовать барьерные или другие негормональные методы контрацепции. Пациенток в пременопаузе перед лечением необходимо тщательно обследовать, чтобы исключить беременность. Пациентки должны быть проинформированы о потенциальных рисках для плода, если они забеременеют во время приема тамоксифена или в течение девяти месяцев после прекращения терапии.

В ходе терапии тамоксифеном имели место случаи самопроизвольных выкидышей, врожденных пороков, а также гибели плода.

Тамоксифен подавляет лактацию. После прекращения терапии препаратом лактация не возобновляется. Имеющиеся ограниченные данные позволяют предположить, что тамоксифен и его активные метаболиты экскретируются и с течением времени накапливаются в материнском молоке, поэтому препарат не рекомендуется применять во время периода грудного вскармливания. Выбор относительно того, что следует прекратить (кормление грудью или лечение), должен быть основан на необходимости проведения терапии матери.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь.

Таблетки следует принимать не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.

Режим дозирования обычно устанавливается индивидуально в зависимости от показаний.

Суточная доза составляет 20-40 мг. В качестве стандартной дозы рекомендуется прием 20 мг тамоксифена внутрь ежедневно длительно. При появлении признаков прогрессирования заболевания прием препарата отменяют.

Пожилые пациенты

Аналогичные режимы дозирования тамоксифена применимы для пожилых пациенток с раком молочной железы, для некоторых из них возможно применение препарата в качестве монотерапии.

Дети

Не рекомендуется применение тамоксифена у детей. Безопасность и эффективность тамоксифена у детей не доказана.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Со стороны крови и лимфатической системы

часто: транзиторная анемия;

нечасто: лейкопения, транзиторная тромбоцитопения;

редко: агранулоцитоз, нейтропения;

очень редко: тяжелая нейтропения, панцитопения.

Нарушения со стороны эндокринной системы

часто: гиперкальциемия (особенно у пациентов с метастазами в кости в начале терапии).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

очень часто: задержка жидкости в организме;

часто: увеличение концентрации триглицеридов в плазме;

очень редко: значительное повышение плазменной концентрации триглицеридов (иногда в сочетании с панкреатитом);

частота неизвестна: увеличение массы тела, анорексия.

Нарушения психики

частота неизвестна: депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы

часто: головная боль, головокружение, нарушение чувствительности (включая парестезию и дисгевзию);

частота неизвестна: спутанность сознания, светобоязнь, сонливость.

Нарушения со стороны органа зрения

часто: нарушение зрения (обратимое лишь отчасти, вследствие развития катаракты, изменения роговицы и/или ретинопатии. Риск развития катаракты возрастает по мере увеличения длительности терапии тамоксифеном);

редко: нейропатия зрительного нерва, неврит зрительного нерва (в редких случаях с развитием слепоты).

Нарушения со стороны сосудов

часто: судороги ног, транзиторные ишемические атаки, тромбоэмболия, в т.ч. тромбоз мелких сосудов, тромбоэмболия легочных артерий (риск развития тромбоэмболических осложнений повышается при комбинированной терапии с другими цитотоксическими препаратами), тромбоз глубоких вен нижних конечностей;

нечасто: инсульт.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

нечасто: интерстициальный пневмонит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

очень часто: тошнота;

часто: рвота, диарея, запор.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

часто: увеличение активности «печеночных» трансаминаз, жировая дистрофия печени;

нечасто: цирроз печени;

очень редко: холестаз, гепатит, желтуха, некроз гепатоцитов, печеночная недостаточность (в т. ч. с летальным исходом).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

очень часто: кожная сыпь (включая отдельные сообщения о полиморфной эритеме, синдроме Стивенса-Джонсона, буллезном пемфигоиде);

часто: алопеция, реакции гиперчувствительности (включая ангионевротический отек);

редко: кожный васкулит, токсический эпидермальный некролиз;

очень редко: системная красная волчанка;

частота неизвестна: крапивница, обострение наследственного ангионевротического отека.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

часто: миалгия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

очень часто: вагинальное кровотечение, выделения из влагалища, нарушение менструального цикла (включая аменорею у женщин в предменопаузальном периоде);

часто: зуд в области гениталий, увеличение фибромиомы матки, пролиферативные изменения эндометрия (неоплазия, гиперплазия, полипы, редко эндометриоз);

нечасто: рак эндометрия;

редко: поликистоз яичников, саркома матки (чаще злокачественная смешанная опухоль Мюллера), полипоз влагалища, снижение либидо у мужчин, импотенция у мужчин.

Врожденные, наследственные и генетические нарушения

очень редко: поздняя кожная порфирия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

очень часто: приступообразные ощущения жара («приливы») (вследствие антиэстрогенного эффекта тамоксифена), повышенная утомляемость;

редко: оссалгия (боль в костях), боль в области пораженных тканей (особенно в начале терапии);

частота неизвестна: повышение температуры тела.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций

Очень редко: реактивация лучевых ожогов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При передозировке препаратом вероятно усиление побочных реакций, связанных с фармакологическим действием препарата, в т.ч. антиэстрогенным.

В некоторых источниках сообщается, что многократный прием стандартных доз тамоксифена может стать причиной удлинения интервала QT на электрокардиограмме.

Специфического антидота не существует. При передозировке проводится симптоматическая терапия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

При совместном применении тамоксифена и цитотоксических препаратов повышается риск тромбообразования. Поэтому для данных пациентов необходима профилактика тромбоза во время сопутствующей химиотерапии.

Имеются сообщения об усилении тамоксифеном антикоагуляционного эффекта препаратов кумаринового ряда, например, варфарина (требуется тщательное наблюдение для коррекции дозы антикоагулянтов). Следует избегать совместного применения тамоксифена с антиагрегантами во избежание развития кровотечений в случае тромбоцитопении.

Препараты, снижающие выведение кальция (например, диуретики тиазидного ряда), могут увеличивать риск развития гиперкальциемии.

Совместное применение тамоксифена и тегафура может способствовать развитию активного хронического гепатита и цирроза печени.

Одновременное применение тамоксифена с другими гормональными препаратами (особенно эстрогенсодержащими контрацептивами) приводит к ослаблению специфического действия обоих препаратов. При одновременном применении тамоксифена с препаратами, метаболизирующимися изоферментом CYP3A4 (например, рифампицин), возможно снижение плазменной концентрации тамоксифена. Клинический эффект не известен.

Из-за возможного снижения плазменной концентрации и клинического эффекта тамоксифена при одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP2D6 (например, пароксетин, флуоксетин, хинидин, цинакальцет, бупропион, антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина), такой комбинированной терапии, по возможности, следует избегать.

При одновременном применении тамоксифена и бромокриптина наблюдается увеличение плазменной концентрации тамоксифена и N-дезметилтамоксифена.

Не следует применять тамоксифен одновременно с анастрозолом, поскольку он может ослабить фармакокинетическое действие последнего.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Существуют данные, что прием тамоксифена может увеличить риск возникновения тромбоэмболических осложнений (в т.ч. инсульта, тромбоза глубоких вен и легочной тромбоэмболии). При назначении тамоксифена врач должен внимательно изучить историю болезни пациента и семейный анамнез по поводу венозной тромбоэмболии. И следует проинструктировать пациента немедленно сообщать лечащему врачу о любых симптомах венозной тромбоэмболии. Необходимо оценить факторы риска венозной тромбоэмболии: тяжелое ожирение, пожилой возраст и другие. При риске тромбообразования, необходимо провести обследование на наличие тромбофилических факторов. Если результаты тестирования положительны, то пациента необходимо проконсультировать относительно риска тромбообразования. Решение использовать тамоксифен в данном случае принимают на основе оценки совокупного риска. Для пациенток с раком молочной железы и многочисленными факторами риска венозной тромбоэмболии применяют длительную профилактику антикоагулянтами. В случае обнаружения у себя симптомов какого-либо тромбоэмболического осложнения, пациентка должна тут же обратиться за медицинской помощью. В подобных случаях лечение тамоксифеном отменяют и назначают антитромботические препараты. У пациенток с раком молочной железы решение возобновить прием тамоксифена необходимо принимать с учетом совокупного риска. Для некоторых

пациенток продолжение применения тамоксифена возможно совместно с соответствующей профилактикой антикоагулянтами.

Одновременный прием тамоксифена и цитотоксических препаратов увеличивает риск возникновения тромбозомболических осложнений. Тамоксифен с осторожностью назначают больным при наличии лейкопении и тромбоцитопении. При лечении таких больных следует периодически проводить клинический анализ крови (включая определение количества тромбоцитов).

У пациенток в пременопаузе, получающих лечение тамоксифеном по поводу рака молочной железы, менструации могут прекратиться или стать нерегулярными.

Из-за риска развития гиперкальциемии в первые недели терапии тамоксифеном следует особенно тщательно наблюдать за пациентами, имеющими метастазы в кости. В случае появления гиперкальциемии необходимо начать соответствующее лечение. В особо тяжелых случаях тамоксифен отменяют. Необходим постоянный контроль кальция в сыворотке крови. В начале лечения пациентам следует пройти офтальмологическое обследование. Необходимо также учитывать другие сопутствующие лекарственные препараты, повышающие риск развития нарушений со стороны органов зрения (например, ретинопатии). В некоторых случаях при приеме тамоксифена отмечались такие расстройства зрения, как поражения роговицы, катаракта и ретинопатия. Периодическое офтальмологическое обследование обязательно для пациентов, получающих тамоксифен длительно. Если в ходе лечения тамоксифеном возникли какие-либо нарушения зрения (катаракта, ретинопатия), пациент должен пройти срочное офтальмологическое обследование.

Большинство побочных явлений, возникших в ходе лечения тамоксифеном, исчезают после прекращения приема препарата.

На фоне приема тамоксифена возможно развитие патологии эндометрия, включая гиперплазию, полипы, опухоли и саркомы матки (как правило, смешанные опухоли Мюллера). Причинный механизм данных нарушений неизвестен, но они могут быть связаны с эстроген-подобным действием тамоксифена. Если в ходе или после завершения лечения тамоксифеном пациентка отмечает у себя симптомы гинекологических нарушений (вагинальные кровотечения, нерегулярные менструации, выделения из влагалища, боли или чувство давления внизу живота), ей следует немедленно пройти медицинское обследование.

В ходе нескольких клинических исследований у пациенток, прошедших терапию тамоксифеном, имеются сообщения, что у пациенток с раком молочной железы после лечения тамоксифеном возникают дополнительные очаги первичной опухоли, не локализующиеся в эндометрии и в противоположной пораженной молочной железе. Причинно-следственная связь не была установлена, клиническая значимость наблюдений неизвестна. В ходе лечения

тамоксифеном всем пациенткам рекомендуется проходить периодические медицинские обследования, включая гинекологические, с обязательным контролем состояния эндометрия. Частота и объем таких обследований выбираются индивидуально в зависимости от состояния пациентки. При отсроченной реконструкции молочной железы тамоксифен может повышать риск микроваскулярных осложнений со стороны лоскута.

Результаты длительных исследований канцерогенности тамоксифена, проводимых на грызунах, указывают на канцерогенность препарата для печени. Известны случаи возникновения гепато-клеточной карциномы в ходе клинических исследований тамоксифена. Предварительные результаты исследований указывают на повышенный риск возникновения злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта у пациенток с раком молочной железы, получающих тамоксифен; именно поэтому в ходе лечения необходим постоянный контроль печеночных проб. Рекомендуется также проводить анализ содержания триглицеридов в сыворотке крови. По данным литературы, медленные метаболиты цитохрома CYP2D6 могут снижать уровень эндоксифена в плазме. Эндоксифен – один из наиболее важных активных метаболитов тамоксифена.

Одновременный прием препаратов тамоксифена и препаратов-ингибиторов цитохрома CYP2D6 может снизить концентрации активного метаболита эндоксифена, то есть следует избегать одновременного назначения сильных ингибиторов цитохрома CYP2D6 (таких как пароксетин, флуоксетин, хинидин, цинакалцет, бупропион).

В очень редких случаях возможно развитие анамнестического радиационного феномена у пациентов, принимающих тамоксифен и перенесших лучевую терапию. Данная реакция обратима посредством временного прекращения приема препарата, после повторного назначения тамоксифена эта реакция обычно не возникает или менее выражена. В большинстве случаев лечение тамоксифеном можно продолжать.

При применении тамоксифена сообщалось о тяжелых кожных нежелательных реакциях, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, которые могут быть опасными для жизни или даже смертельными. При назначении препарата пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах, и внимательно следить за кожными реакциями. При появлении признаков и симптомов, указывающих на эти реакции, следует немедленно отменить тамоксифен и рассмотреть альтернативную терапию (согласно обстоятельствам). Если у пациента развилась тяжелая реакция на использование тамоксифена, такая как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз, лечение тамоксифеном больше не возобновляется.

У пациентов с наследственным ангионевротическим отеком тамоксифен может вызывать или усугублять симптомы проявления данного заболевания.

Влияние лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Тамоксифен не влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако при приеме тамоксифена возможно развитие таких побочных эффектов как головокружение, сонливость, нарушение зрения, поэтому при появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, 10 мг, 20 мг.

Первичная упаковка

По 30 или 100 таблеток в полимерных (ПП и ПЭВД, ПЭНД, ПЭВП) банках с контролем первого вскрытия.

Вторичная упаковка

По 1 банке вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производитель готовой лекарственной формы

Орион Корпорейшн, Тенгстрёминкату 8, Турку, FI-20360, Финляндия

Фасовщик (первичная упаковка)

Орион Корпорейшн, Йёэнсуункату 7, Сало, FI-24100, Финляндия

ООО «ФАРМАКОР ПРОДАКШН», Россия, 198216, г. Санкт-Петербург, Ленинский проспект, д. 140, лит. Ж

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)

Орион Корпорейшн, Йёэнсуункату 7, Сало, FI-24100, Финляндия

ООО «ФАРМАКОР ПРОДАКШН», Россия, 198216, г. Санкт-Петербург, Ленинский проспект, д. 140, лит. Ж

Выпускающий контроль качества

Орион Корпорейшн, Йёэнсуункату 7, Сало, FI-24100, Финляндия

Орион Корпорейшн, Орионинтие 1, Эспоо, FI-02200, Финляндия

ООО «ФАРМАКОР ПРОДАКШН», Россия, 198216, г. Санкт-Петербург, Ленинский
проспект, д. 140, лит. Ж

Держатель регистрационного удостоверения

АО «ФИНН ФАРМА»

119234, Российская Федерация, г. Москва, вн. тер. г. Муниципальный Округ Раменки, тер.
Ленинские Горы, дом 1, строение 77, офис 104-1В

Телефон горячей линии по фармаконадзору +7 (800) 777 20 48.

Организация, принимающая претензии от потребителей

АО «ФИНН ФАРМА»

119234, Российская Федерация, г. Москва, вн. тер. г. Муниципальный Округ Раменки, тер.
Ленинские Горы, дом 1, строение 77, офис 104-1В

Телефон горячей линии по фармаконадзору +7 (800) 777 20 48.