МИНЗДРАВ РОССИИ
№ 011849/01- 2904 14
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Тамоксифен Гексал

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Тамоксифен Гексал.

Международное непатентованное название: тамоксифен.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой.

Состав

1 таблетка содержит:

Активное вещество:

тамоксифена цитрат 15,2 мг или 30,4 мг или 45,6 мг или 60,8 мг, что эквивалентно 10 мг, 20 мг, 30 мг или 40 мг тамоксифена соответственно.

Вспомогательные вещества:

лактоза $1H_2O$ 71,3 мг или 142,6 мг или 213,9 мг или 285,2 мг; натрия крахмала гликолат 10,0 мг или 20,0 мг или 30,0 мг или 40,0 мг; повидон 2,5 мг или 5,0 мг или 7,5 мг или 10,0 мг; целлюлоза микрокристаллическая 24,8 мг или 49,6 мг или 74,4 мг или 99,2 мг; магния стеарат 1,2 мг или 2,4 мг или 3,6 мг или 4,8 мг.

Оболочка

Краситель белый опадри 2,5 мг или 5,0 мг или 7,5 мг или 10,0 мг, состоящий из: лактозы 0,9 мг или 1,8 мг или 2,7 мг или 3,6 мг, титана диоксида 0,65 мг или 1,3 мг или 1,95 мг или 2,6 мг, гипромеллозы 0,7 мг или 1,4 мг или 2,1 мг или 2,8 мг, ПЭГ 4000 0,25 мг или 0,5 мг или 0,75 мг или 1,0 мг.

Описание

Таблетки 10 мг: таблетки покрытые оболочкой, круглые, белые, или слегка желтоватого цвета, двояковыпуклые, с однородной гладкой поверхностью.

Таблетки 20 мг: таблетки, покрытые оболочкой, круглые, белые, или слегка желтоватого цвета с насечкой на одной стороне, двояковыпуклые, с однородной гладкой поверхностью.

Таблетки 30 мг: таблетки, покрытые оболочкой, круглые, двояковыпуклые, белого или слегка желтоватого цвета с однородной гладкой поверхностью.

Таблетки 40 мг: таблетки, покрытые оболочкой, круглые, двояковыпуклые, белые, или слегка желтоватого цвета с насечкой на одной стороне, с однородной гладкой поверхностью.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство - антиэстроген.

Код АТХ: L02BA01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Тамоксифен – это нестероидный препарат из группы трифенилэтиленов, обладающий комбинированным спектром фармакологического действия, как антагониста, так и агониста эстрогенов в различных тканях. У пациентов с раком молочной железы в клетках опухоли тамоксифен главным образом проявляет антиэстрогенное действие, препятствуя связыванию эстрогенов с эстрогеновыми рецепторами. 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.

У женщин с эстроген-положительными/неспецифицированными опухолями молочной железы адъювантная терапия тамоксифеном значительно сокращает рецидивы заболевания и увеличивает продолжительность жизни до 10 лет. Более выраженный эффект достигается при лечении в течение пяти лет, нежели чем при 1- или 2-годичном лечении и не зависит от возраста, климактерического состояния, дозы тамоксифена или вспомогательной химиотерапии.

Приблизительно у 10-20 % женщин в постменопаузальном периоде тамоксифен приводит к снижению концентрации общего холестерина и липопротеинов низкой плотности в плазме крови. Кроме того, имеются сообщения, что у женщин в постменопаузальном периоде тамоксифен сохраняет минеральную плотность костной ткани.

Изменчивость клинического ответа на применение тамоксифена может быть связана с полиморфизмом изофермента CYP2D6. Низкая скорость метаболизма может быть сопряжена с пониженным терапевтическим ответом. Не выработаны рекомендации по лечению тамоксифеном «медленных» метаболизаторов изофермента CYP2D6.

Фармакокинетика

После приема внутрь тамоксифен хорошо всасывается. Максимальная концентрация в сыворотке достигается в пределах от 4 до 7 часов после приема однократной дозы. Равновесная концентрация тамоксифена в сыворотке крови при применении 20-40 мг/сутки обычно достигается после 3-4 недельного приема. Связь с белками плазмы крови составляет 98 %.

Метаболизируется в печени с образованием нескольких метаболитов. Основной сывороточный метаболит, N-дезметилтамоксифен, и последующие метаболиты обладают практически такими же антиэстрогенными свойствами, как и исходное вещество. Тамоксифен и его метаболиты накапливаются в печени, легких, головном мозге, поджелудочной железе, коже и костях. Тамоксифен метаболизируется главным образом при помощи изофермента CYP3A4 до N-дезметилтамоксифена, который в дальнейшем метаболизируется при помощи изофермента CYP2D6 до другого активного метаболита - эндоксифена. У пациентов с недостаточностью фермента CYP2D6 концентрация эндоксифена приблизительно на 75% ниже, чем у пациентов с нормальной активностью CYP2D6. Применение сильных ингибиторов изофермента CYP2D6 в такой же степени снижает концентрацию эндоксифена в крови.

Выведение тамоксифена из организма имеет двухфазный характер с начальным периодом полувыведения от 7 до 14 часов и с последующим медленным терминальным периодом полувыведения в течение 7 дней. Выделяется главным образом в виде конъюгатов, в основном, через кишечник и лишь небольшие его количества выделяются почками.

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

- 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 тромбоэмболическая болезнь (в т.ч. в анамнезе), гиперлипидемия, лейкопения, тромбоцитопения, гиперкальциемия, сопутствующая терапия непрямыми антикоагулянтами, редкие наследственные формы непереносимости лактозы, дефицит лактазы или нарушение всасывания глюкозы/галактозы (т.к. в составе таблетки содержится лактоза).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Противопоказано применение препарата Тамоксифен Гексал при беременности. Имеются сообщения о спонтанных абортах, врожденных пороках развития и гибели плода у женщин, принимающих тамоксифен во

время беременности, несмотря на то, что причинно-следственная связь не была установлена.

Грудное вскармливание невозможно во время терапии тамоксифеном, поскольку он ингибирует лактацию. При прекращении применения тамоксифена выработка молока не начинается в течение нескольких месяцев, вследствие сохранения терапевтического эффекта препарата. Неизвестно, проникает ли тамоксифен в грудное молоко, поэтому при необходимости лечения препаратом Тамоксифен Гексал в период грудного вскармливания следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Таблетки следует принимать не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, в один прием утром или, разделяя необходимую дозу на два приема, утром и вечером.

Режим дозирования обычно устанавливается индивидуально в зависимости от показаний. Максимальная суточная доза составляет 40 мг. В качестве стандартной дозы рекомендуется 20 мг тамоксифена. При появлении признаков прогрессирования заболевания прием препарата отменяют.

Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания, обычно требуется длительное лечение. В качестве адъювантной терапии у женщин с раком молочной железы рекомендуемая продолжительность лечения тамоксифеном около 5 лет.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Нарушения со стороны иммунной системы: гиперчувствительность.

Со стороны крови и лимфатической системы

часто: анемия;

нечасто: лейкопения, тромбоцитопения;

редко: агранулоцитоз, нейтропения;

очень редко: панцитопения.

Со стороны эндокринной системы

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

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.

Со стороны нервной системы

часто: головная боль, головокружение;

частота неизвестна: депрессия, спутанность сознания, светобоязнь, сонливость.

Со стороны органа зрения

часто: нарушение зрения (иногда обратимое, включая катаракту, ретинопатию, изменения роговицы);

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

Со стороны сосудов

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

нечасто: инсульт.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

нечасто: интерстициальный пневмонит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

очень часто: тошнота;

часто: рвота, диарея, запор.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

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

нечасто: цирроз печени;

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

Со стороны кожи и подкожных тканей

очень часто: сыпь;

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

редко: васкулит;

очень редко: системная красная волчанка, полиморфная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, буллезный пемфигоид.

Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани

часто: миалгия;

очень редко: оссалгия (боль в костях).

Со стороны половых органов и молочных желез

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

часто: зуд в области гениталий, увеличение фиброидов 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, семейные и наследственные изменения

очень редко: поздняя кожная порфирия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

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

редко: боль в области пораженных тканей (особенно вначале терапии);

частота неизвестна: повышение температуры тела, повышенная утомляемость.

В начале лечения возможно местное обострение болезни – увеличение размера мягкотканых образований, иногда сопровождающееся выраженной эритемой пораженных участков и прилегающих областей - которое обычно проходит в течение 2-х недель.

Передозировка

Острая передозировка тамоксифеном у человека не наблюдалась. Следует ожидать, что передозировка может вызвать усиление побочных реакций, связанных с фармакологическим действием препарата. Также имеются единичные сообщения, что при применении тамоксифена в стандартной дозе несколько раз в день может удлиняться интервал QT.

Лечение: специфического антидота не существует, лечение должно быть симптоматическим.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении тамоксифена и цитостатиков повышается риск тромбообразования.

Имеются сообщения об усилении тамоксифеном антикоагуляционного эффекта препаратов кумаринового ряда, например, варфарина (требуется тщательное наблюдение для коррекции дозы антикоагулянтов).

Препараты, снижающие выведение кальция (например, диуретики тиазидового 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 анастразолом, поскольку он может ослабить фармакокинетическое действие последнего.

Особые указания

Женщины, применяющие препарат Тамоксифен Гексал, должны подвергаться регулярному гинекологическому обследованию. При лечении тамоксифеном описывалось повышение частоты заболеваемости раком эндометрия и саркомой матки (чаще всего злокачественной смешанной опухолью Мюллера). Основной механизм данной патологии неизвестен, но он может быть связан с эстрогеноподобным действием тамоксифена. При появлении кровянистых выделений из влагалища или вагинальных кровотечений применение препарата следует прекратить и провести комплексное обследование пациентки.

Имеются сообщения, что у пациентов 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.

У пациентов с метастазами в кости периодически в начале лечения следует определять концентрацию кальция в сыворотке крови. В случае выраженных нарушений применение тамоксифена следует временно прекратить.

При появлении признаков тромбоза вен нижних конечностей (боль в ногах или их отечность), эмболии легочной артерии (одышка), применение препарата следует прекратить.

Препарат Тамоксифен Гексал может вызывать овуляцию, что повышает риск беременности, в связи с чем, женщинам, которые ведут активную половую жизнь, во время (и в течение примерно 3 месяцев после) лечения тамоксифеном рекомендуется применение механического или негормонального противозачаточного средства.

В период терапии необходимо периодически контролировать показатели свертывания крови, содержание кальция в крови, картину крови (лейкоциты, тромбоциты), показатели функции печени, артериальное давление, проводить осмотр у окулиста.

В случае тяжелой тромбоцитопении, лейкопении или гиперкальциемии необходима индивидуальная оценка риска/ожидаемой пользы и тщательное медицинское наблюдение за пациентом.

У пациентов с гиперлипидемией в процессе лечения необходимо контролировать концентрацию холестерина и триглицеридов в сыворотке крови.

В начале лечения тамоксифеном пациент должен пройти офтальмологическое обследование. Если в период лечения тамоксифеном возникают нарушения со стороны зрения (катаракта или ретинопатия), то необходимо в кратчайшие сроки провести офтальмологическое обследование, так как некоторые

подобные нарушения могут быть устранены после прекращения лечения при условии распознания на ранней стадии.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Из-за возможного развития таких побочных эффектов как головокружение, сонливость, нарушение зрения, в период лечения препаратом Тамоксифен Гексал следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованных лекарственных препаратов

Не применимо.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги.

По 3 или по 10 контурных ячейковых упаковок в картонную пачку с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту.

Производитель

Гексал АГ, Индустриштрассе 25, 83607 Хольцкирхен, Германия.

Произведено

Салютас Фарма ГмбХ, Отто-фон-Гюрике Аллее 1, 39179 Барлебен, Германия.

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»: 123317, г. Москва, Пресненская наб., д. 8, стр. 1. Тел.: (495) 660-75-09; Факс: (495) 660-75-10.

Руководитель отдела регистрации Мравинец Барбара